

⑩ 日本国特許庁 (JP)  
 ⑫ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開  
 昭55-69586

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>  
 C 07 D 487/04  
 A 61 K 31/40

識別記号  
 1 0 1  
 A D Z

庁内整理番号  
 6736-4C

⑬ 公開 昭和55年(1980)5月26日

発明の数 4  
 審査請求 未請求

(全 36 頁)

⑭ 1-,6-及び2-置換-1-カルバー2-ベ  
 ネム-3-カルボン酸

⑮ 特 願 昭54-136515

⑯ 出 願 昭54(1979)10月24日

優先権主張 ⑰ 1978年10月24日 ⑱ 米国(US)  
 ⑲ 954271

⑳ 発 明 者 パートン・ジー・クリステンセ  
 ン  
 アメリカ合衆国07076 ニュージ  
 ヤーシイ・スコッチ・プレイン  
 ズ・ウオッチユング・テラス19

㉑ 発 明 者 デイヴィッド・エツチ・シー  
 アメリカ合衆国08817 ニュージ  
 ヤーシイ・エンソン・ハーゼル  
 ・アヴェニュー9

㉒ 出 願 人 メルク・エンド・カムパニー・  
 インコーポレーテッド  
 アメリカ合衆国ニュージャージー  
 イ・ローウェイ・イースト・リ  
 ンカーン・アヴェニュー126

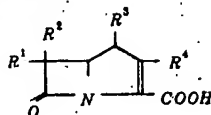
㉓ 代 理 人 弁理士 岡部正夫 外2名

明 細 書

1. 発明の名称 1-, 6- 及び 2- 置換 - 1  
 - カルバー 2 - ベネム - 3 -  
 カルボン酸

2. 特許請求の範囲

1. 構造式



を有する化合物及びその医薬的に使用し得  
 る塩及びエステル。

式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は、それぞ  
 れ、水素、置換された及び置換されない 1  
 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル、~~アル~~  
~~キル~~ 2 ~ 6 個の炭素原子を有するアル  
 ケニル及びアルキニル、6 ~ 10 個の環  
 炭素原子及びアルキル鎖中に 1 ~ 6 個の炭  
 素原子を有するアリール及びアルアルキル、  
 環中に O、N または S から選択された 1 ~

(1)

5 個の異種原子及びアルキル鎖中に 1 ~ 6  
 個の炭素原子を有するヘテロシクリル、ヘ  
 テロシクリルチオ及びヘテロシクリルアル  
 キル、3 ~ 6 個の環炭素原子及びアルキル  
 部分中に 1 ~ 6 個の炭素原子を有するシク  
 ロアルキル及びシクロアルキルアルキルか  
 らなる群から選択されたものでありそして  
 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  上の置換分は塩素、  
 臭素、弗素、ヒドロキシル、アミノ、モノ  
 -、ジ- 及びトリアルキル置換アミノ (ア  
 ルキル基はそれぞれ 1 ~ 6 個の炭素原子を  
 有する)、1 ~ 6 個の炭素原子を有するア  
 ルコキシル、グアニジノ、シアノ、アミジ  
 ノ及びカルボキシルから選択されたもので  
 ある。但し、 $R^4$  は水素でない。

2.  $R^2$  及び  $R^4$  がアルキル、シクロプロピ  
 ル、ベンジルまたはフェニルであり、 $R^1$   
 が水素でありそして  $R^3$  がヒドロキシルま  
 たはアミノで置換されたフェニルアルキル  
 またはアルキルである特許請求の範囲第 1


(2)


項記載の化合物。

3.  $R^3$  及び  $R^4$  がメチル、エチル、イソプロピル、 $t$ -ブチルまたはフェニルであり、そして  $R^2$  が 1-ヒドロキシエチル、メチルまたはヒドロキシメチルである特許請求の範囲第 2 項記載の化合物。

4.  $R^4$  が次の基からなる群から選択されたものである特許請求の範囲第 1、2 または 3 項記載の化合物。

水素、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、

  $\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{SCH}_3$ 、

  $\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、


$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\overset{\text{NH}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{H}$ 、


$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}-\overset{\text{NH}}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{H}$ 、


(3)


$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}-\overset{\text{NH}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{H}$ 、


$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}-\overset{\text{NH}}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{H}$ 、

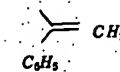
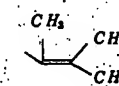
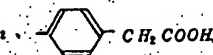
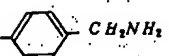
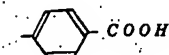
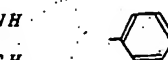
  $\text{CH}_2\text{N}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{H}$ 、

  $\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、

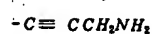
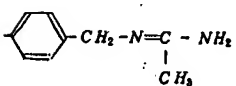
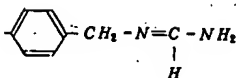
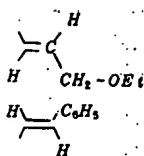
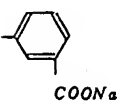
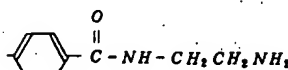
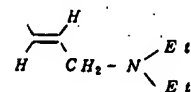
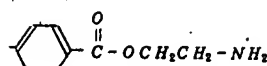
  $\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、

  $\text{CH}_2\text{OH}$ 、

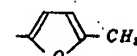
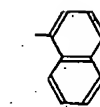
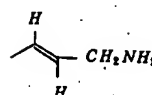
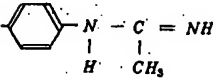
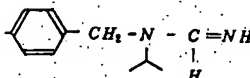
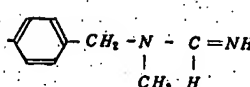
  $\text{CH}_2\text{COONa}$ 、



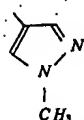
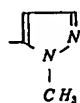
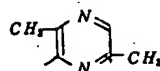
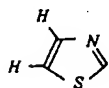
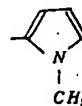
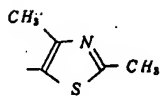
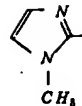
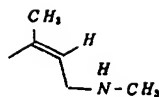
(4)



(5)

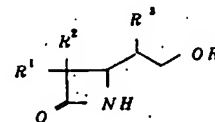


(6)



5.  $R^3$  が 1 ～ 6 個の炭素原子を有するアルキルまたはフェニルである特許請求の範囲第 4 項記載の化合物。

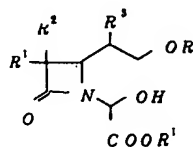
6. 式



(7)

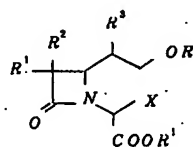
(8)

(式中  $R$  は容易に除去できる保護基である) の化合物をグリオキシレートエステル (エステル部分は医薬的に使用し得るエステル部分または容易に除去できる閉鎖基  $R^1$  である。) で処理せしめて構造式



10

を有する化合物を得、次でハロゲン化せしめて構造式

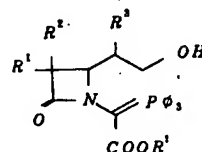


15

(式中、 $X$  はハロゲンである。) を有する

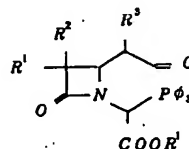
(9)

化合物を得、次でトリフェニルフォスフィン及びおだやかな水性加水分解で処理せしめて構造式



を有する化合物を得、次で酸化剤で処理した後上記構造式の化合物を環化することとを特徴とする特許請求の範囲第 1 項記載の化合物の製法。

7. 式



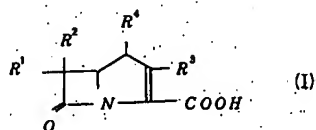
(10)

(式中、 $\phi$ はフェニルである。 $R^1$ は医薬的に使用できるエステル部分または容易に除去できる閉鎖基である。)の化合物を環化することを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の化合物の製法。

8. 特許請求の範囲第1項記載の化合物の治療的に有効な量及びそれに対する医薬的担体からなる抗菌性医薬組成物。

### 3. 発明の詳細な説明

本発明は1-、6-及び2-置換-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸(II)に関するものである。該化合物及びその医薬的に使用し得る塩及びエステルは、抗生物質として有用である。



式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、それぞれ

本発明は、また、このような化合物(II)を製造する方法、このような化合物を含有する医薬組成物及び抗菌効果が必要である場合にこのような化合物及び組成物を投与することからなる治療方法に関するものである。

新規な抗生物質に対する継続した要求がある。不幸にして、継続した広範囲な規模の使用は選択的に病原菌の抵抗性菌株を生ずるために、抗生物質の固定された安定な有効性はない。更に、既知の抗生物質、或る型の微生物に対してのみ有効であるという不利点を有している。

従つて、本発明の一つの目的は、動物及び人間の治療及び無生物系に有用な新規な級の抗生物質を提供せんとするものである。これらの抗生物質は、S. オーレウス、Strep.、ビオゲナス及びB. サブテリスのようなグラム陽性細菌及びE. コリー、ブソイドモナス、プロテウス・モルガニー、セラチア及びクレブシエラのようなグラム陰性菌を包含する広

(11)

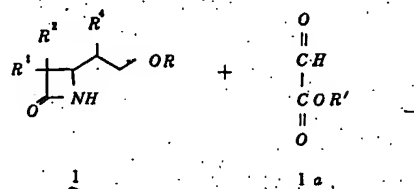
水素、置換された及び置換されないアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルアルケニル、アルアルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアルアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択されたものである。前述した基に関する1個またはそれ以上の置換分は、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシル、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、スルファモイル、アミジノ、グアニジノ、ニトロ、塩素、臭素、弗素、シアノ及びカルボキシからなる群から選択されたものである。前述した複素環式部分の異種原子は酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択されたものである。

本発明は、また、前記構造式(II)によつて示される本発明の化合物の医薬的に使用し得る塩、エステル及びアミド誘導体に関するものである。

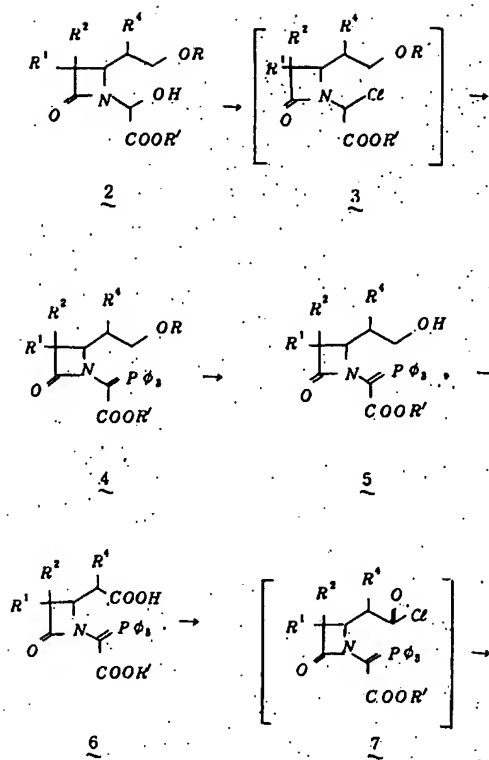
(12)

範囲の病原菌に対して活性である。本発明の他の目的は、このような抗生物質を製造する化学的方法及び上記化合物の非毒性の医薬的に使用し得る塩、このような抗生物質を含有する医薬組成物、並びに、抗菌効果が必要である場合にこのような抗生物質及び組成物を投与することからなる治療方法を提供せんとするものである。

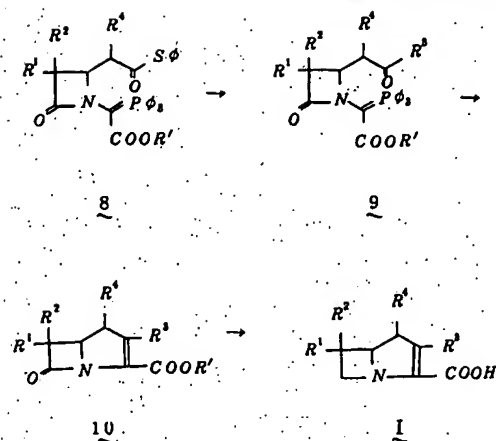
本発明の化合物(上記の(II))は、次の図式によつて有利に製造される。



(14)



(15)



(16)

オキシカルボニル、フォルミル、トリフルオロアセチルなどまたはトリアルキルシリル例えばトリメチルシリルまたはt-ブチルジメチルシリル基である。例えば、普通、閉鎖基  $R^1$  は置換されたまたは置換されないアルキル、アルアルキル、アルケニルなど例えばベンジル、p-ニトロベンジル、o-ニトロベンジル、ピバロイルオキシメチル、プロモ- $\epsilon$ -ブチルなどである。

前記反応図式において、適当に置換されたアセチジノン(1)をグリオキサレートエステル例えばベンジルグリオキサレートと反応せしめて相当する1-(ベンジルオキシカルボニルヒドロキシメチル)アセチジノン(2)を形成させる。反応1→2は、ベンゼン、トルエン、キシレンなどのような溶剤中において約25℃乃至還流温度で2~10時間有利に実施される。充分に反応剤を溶解しそして反応の所望の過程において不活性または実質的に不活性であれば、溶剤については制限はない。ハ

(17)

式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は前述した通りである。 $R$  及び  $R^1$  は容易に除去できる閉鎖基である。 $R^1$  は、また、医薬的に使用できるエステル部分であつてもよい。例えば、普通閉鎖基  $R$  はアシル例えば低級アルカノイル、アルアルキルカルボニルなど例えばアセチル、プロモ- $\epsilon$ -ブトキシカルボニル、ベンジル

ロゲン化反応2→3は、何れかの種々を公知のハロゲン化手段によつて実施し得る。適当な試薬は、 $SOCl_2$ 、 $POCl_3$ 、塩化オキサリルなどを包含する。好適な塩素化手段は、テトラヒドロフラン(THF)、エーテル、 $CH_2Cl_2$ などのような溶剤中においてピリジン、トリエチルアミン、キノリンなどのような塩基1~2当量(塩化チオニルに関して)の存在下で塩化チオニルで処理することからなる。普通、反応は-30~25℃の温度で0.5~1時間実施される。得られた1-(ベンジルオキシカルボニルクロロメチル)-アセチジノン化合物(3)は、必要ならば、後の反応3~4のために普通の方法によつて単離することができる。中間体(4)は、ジメチルフォルムアミド(DMF)、ジメチルスルフォキシド(DMSO)、THF、ジメトキシエタン(DME)などのような溶剤中において(3)をフォスフィン例えばトリフェニルフォスフィン、トリブチルフォスフィン、トリエチルフォスフ

(18)

イン、トリス-(2-シアノエチル)フオスフィンなどの1~1.5当量で処理することによつて製造される。普通、反応は、窒素雰囲気下において-20°~25℃の温度で0.5~2時間行われる。反応4→5は、加水分解または水素添加分解のような種々な公知の脱閉鎖法によつて達成し得る。脱閉鎖4→5に対して特に有利な手段は、ナトリウムメトキシドなどのような相当するアルカリ金属アルコキシド0.1~1.4当量の存在下においてメタノール、エタノールなどのような低級アルカノール中において4を処理することからなるアルコシスによる。普通、反応は、0~25℃の温度で0.5~2時間行われる。5→6の酸化は、5を $CrO_3/H_2SO_4/Mo_2O_3$ (ジョーンズ試薬)、 $RuO_4/CCl_4$ 、 $KMnO_4/H_2O$ 、 $1$ -フチルクロレートなどのような酸化系で処理することによつて達成し得る。6からの9の製造は、カルボン酸をケトンに変換する公知の方法によつて、例えば、カルボン酸官能を

(19)

閉鎖に対する適当な水素添加触媒は、パラジウム付炭素などを包含する。水素添加に対する適当な溶剤は、1~5.0気圧の圧力の水素の存在下メタノール、ジオキサン/ $H_2O$ 、エタノール/ $H_2O$ などを包含する。水素添加は普通重炭酸ナトリウムなどのようなおだやかな塩基の随意の存在下約25℃の温度で5分乃至4時間行われる。

(1)と反応せしめるために使用されるグリオキサレートエステル(1a)は、THF、ベンゼン、塩化メチレンのような溶剤中において、-20~25℃において4~4時間、相当する酒石酸ジエステルを過酸素酸または四酢酸鉛のような酸化剤で酸化することによつて製造することができる。酒石酸エステルはDMFまたはDMSOのような溶剤中において25~70℃で4~48時間、 $R^1X$ (式中Xは塩素、臭素または沃素でありそして $R^1$ は前述した通りである。)との反応によつてジリチオタータレートまたはジソジオタータ

(21)

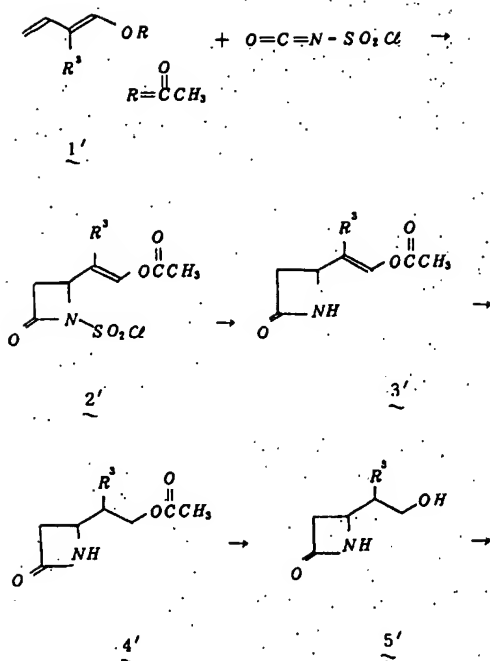
レートをシクロヘキシルカルボジイミド、エチルクロロフォルメート、2-フルオロピリジン、1-フルオロ-2,4-ジニトロベンゼン、塩化チオニル、塩化オキサリルなどで活性化し次で $RMgX$ 、 $LiC_4R_2$ 、 $R_2Cd$ などのような炭素求核剤(Carbon nucleophile)で除去基を求核置換(nucleophilic displacement)して所望のケトン9を与えることによつて達成できる。または、好適には、6を塩化オキサリルで処理し次でクロライドをチオフェノールで求核置換して安定なチオエステル8を与え、次に、これをグリニャール試薬と反応せしめてケトン9を得ることによつて達成し得る。普通、工程9~10の閉鎖工程は、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、キシレンまたはDMFのような溶剤中において100~160℃に加熱することによつて行われる。カルボキシル脱閉鎖工程10→(1)は、加水分解、水素添加、または $R^1$ 基の光分解のような多くの公知の方法によつて達成し得る。脱

(20)

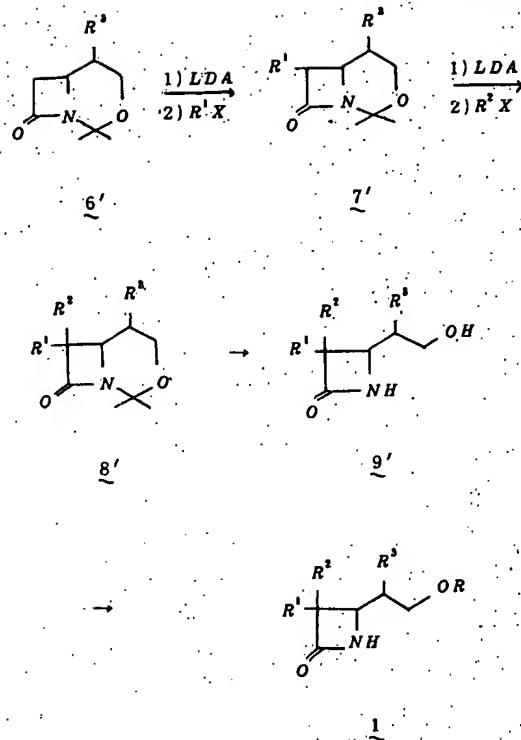
レートまたはジソジオタータレートから製造される。前述したように、 $R^1$ は医薬的に使用し得るエステル及びアミドであり得るが、また、1976年10月18日出願の米国特許出願第733651号の方法によつて(1)の遊離酸から製造することもできる。この特許出願は、チエナマイシンの医薬的に使用し得るエステル及びアミド及びその製法に関するものである。従つて、このような医薬的に使用し得る形態及びその製造手段に関する説明に対して、前記引用特許出願を参照として引用する。

置換アゼチジノン(1)は、ボウファード等の米国特許出願第743370号に説明されている。(1)及びその製造に関する説明に対してこの特許出願を参照として本明細書に引用する。次の図式は、この出発物質(1)の合成を要約する。

(22)



(23)



(24)

前記反応図式において、4-(1-メチル-2-アセトキシビニル)アゼチジノン-2-オン (3') は、無水ジエチルエーテルのような溶剤中において約-30℃~0℃の温度で窒素雰囲気下において、クロロスルホニルイソシアネート及び1-アセトキシ-2-メチルブタジエンのようなアシルオキシブタジエン (1') を反応せしめることによつて製造される。反応中間体 (2') は加水分解によつて (3') に変換される。4-(1-メチル-2-アセトキシエチル)-2-アゼチジノン (4') を与える (3') の還元は、白金パラジウムまたはその酸化物のような触媒の存在下、1~20気圧の水素圧下、エタノール、酢酸エチルなどのような溶剤中において、0~2.5℃の温度で5分~1時間水素添加するような普通の手段によつて行われる。4-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-アゼチジノン (5') は、加水分解によつて (4') から得られる。8-オキソ-2,2,5-トリメチル-3-オ

(25)

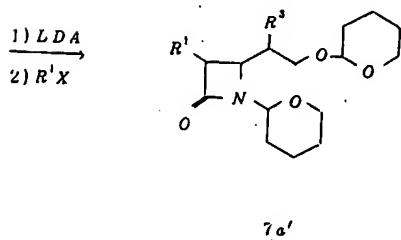
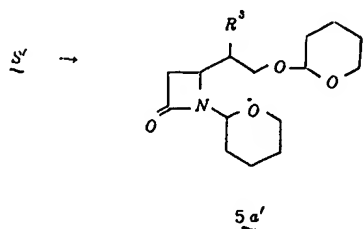
キサ-1-アザビシクロ[4,2,0]オクタン (6') は、三弗化硼素エーテル化物のような触媒の存在下において塩化メチレンのような溶剤中において0~40℃の温度において1~40分 (5') を2,2-ジメトキシプロパンで処理することによつて得られる。このようにする代りに、(5') を三弗化硼素エーテル化物及びトリメチルオルトフオルメートで処理して8-オキソ-2-メトキシ-5-メチル-3-オキサ-1-アザビシクロ[4,2,0]オクタンを形成させ、これを (6')、(7') または (8') に対する方法によつてモノ-またはジ-アルキル化することができる。(6') のアルキル化は (7') を与える。普通、(6') をテトラヒドロフラン (THF)、エーテル、ジメトキシエタンなどのような溶剤中において-80℃~0℃の温度でリチウムジイソプロピルアミド、水素化ナトリウム、フェニルリチウムまたはブチルリチウムのような強塩基で処理し、その後アルキル化剤  $R^1X$  ( $R^1$  は前

(26)

述した通りである。Xは塩素または臭素である。このようにする代りに、アルキル化剤は  $R^1$ -トシレート、 $R^1$ -メシレートまたはアセトアルデヒドなどのようなアルデヒドまたはケトンであり得る。1を加えてモノ-アルキル化合物(7')を得る。必要ならば、ジアルキル化合物(8')を、アルキル化法(6)→(7')を反復して(7')から得ることができる。化合物(9')は、酸加水分解によつて(7')または(8')から得ることができる。

所望の開鎖化合物(1)は(9')をDMF、 $CH_2Cl_2$ 、THFなどのような溶剤中でイミダゾールなどのような塩基の存在下において0℃～25℃で0.5～6時間ε-ブチルジメチルクロシラン、トリメチルクロシランのようシリル化剤または $CH_2Cl_2$ 、 $CHCl_3$ 、THFなどのような溶剤中で-20°乃至約25℃の温度で約0.5～4時間塩化アセチル、蟻酸酢酸無水物、トリフルオロ酢酸無水物などのようなアシル化剤で処理することによつ

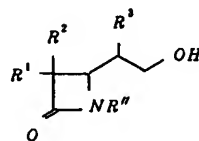
(27)



(29)

て得られる。出発物質(1)は、反応後、本発明の化合物の製造に対する本発明の方法によつて単離することができる。

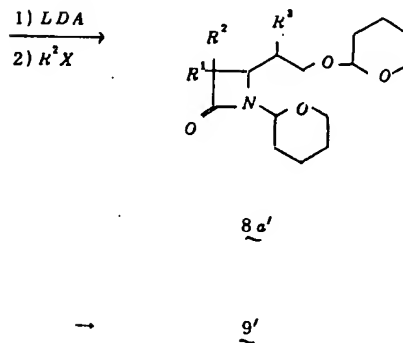
R(9'→1)の確立において、塩基は容易に除去できる閉鎖基R''によつて保護することができる。



(式中、R''はアシルまたはトリ有機シリル例えばトリメチルシリル、ε-ブチルジメチルシリル、トリフルオロアセチルフォルミルなどである。)。R''の除去は、公知の方法によつて加水分解することによつて(1)となすことによつて達成することができる。

出発物質(1)はまた、次の図式によつて製造し得る。

(28)



9'

記号はすべて前述した通りである。

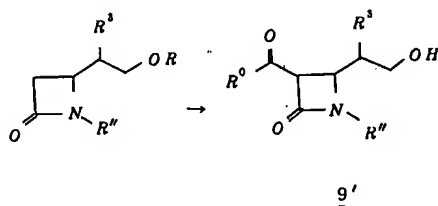
反応5'→5a'は、P-ジオキサン、ベンゼンなどのような溶剤中においてP-トルエンスルホン酸、過塩素酸などの存在下において0°～約30℃の温度で2,3-ジヒドロピランで5'を処理することによつて達成される。中間体5a'は、単離することができるそして次に前述した反応5'→7'→8'に類似した方法によつてアルキル化して7a'及び8a'を得ることができる。中間体9'は、おだやかな

(30)



加水分解によつて  $7a'$  または  $8a'$  から得られる。

最後に、中間  $9a'$  は、次の反応による内部アシル化によつて前記図式における後の反応のために有利に製造し得る。



式中、 $R'$  はアシルである。 $R^0C=O$  は  $R^1$  でありそして  $R^0$  は例えば低級アルキル、アシルなどである。普通、上記反応は、テトラヒドロフラン、エーテル、ジメトキシエタンなどのような溶剤中においてリチウムジイソプロピルアミド、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのような強塩基 1~2 当量の存在下で  $-78$  乃至  $25^\circ\text{C}$  の温度で 0.5~24 時

(31)

テロシクリル部分からなりそしてアルキル部分が 1~10 個の炭素原子を有するヘテロシクリルアルキルからなる群から選択されたものである。前述した基に関する置換分は、アミノ、ヒドロキシル、シアノ、カルボキシル、ニトロ、塩素、臭素、弗素、1~6 個の炭素原子を有する低級アルコキシ、メルカプト、パーハロ低級アルキル例えばトリフルオロメチル、低級アルキルチオ、グアニジノ、アミジノ、スルファモイル及び  $N$ -置換スルファモイル、アミジノ及びグアニジノ ( $N$ -置換分は 1~6 個の炭素原子を有する低級アルキルまたは 6~10 個の炭素原子を有するアリールである。) からなる群から選択されたものである。

特に好適な級の化合物は、 $R^2$  が水素であり、 $R^3$  が置換された及び置換されない：1~6 個の炭素原子を有する低級アルキル、シクロプロピル、ベンジル及びフェニルからなる群から選択されたものでありそして  $R^1$  が

(33)

間行われる。

本発明の一般的説明 (前記 (I)) において、置換分  $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は、好適には、水素置換された及び置換されない：1~10 個の炭素原子を有する直鎖状及び有枝鎖状の低級アルキル；3~10 個の炭素原子を有するシクロアルキル；シクロアルキル部分が 3~6 個の炭素原子からなりそしてアルキル部分が 1~10 個の炭素原子からなるシクロアルキルアルキル；アルキル部分が 1~6 個の炭素原子からなりそしてシクロアルキル部分が 3~6 個の炭素原子からなるアルキルシクロアルキル；フェニル及びナフチルのようなアリール；ベンジル及びフェネチルなどのようなアルアルキル；チオフェン、イミダゾリル、テトラゾリル、フリルなどのような異種原子の 1 個またはそれ以上が酸素、窒素または硫黄から選択されたものである 5~10 個の環原子を有する一及び二環式構造からなるヘテロシクリル (飽和及び不飽和)；前述したヘ

(32)

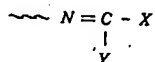
$\alpha$ -置換アルキル ( $\alpha$ -置換分はヒドロキシル、アミノまたはメルカプトである。アルキル部分は直鎖状または有枝鎖状でありそして 1~6 個の炭素原子を有す。) でありそしてまた前述した好適な基に関する置換分がヒドロキシル、臭素、弗素、塩素、アミノ、アミジノ、グアニジノ、フェニル、メルカプト、カルボキシル、トリフルオロメチル、低級アルキルチオ及び低級アルコキシ (低級アルキルチオ及び低級アルコキシのアルキル部分は 1~6 個の炭素原子を有す。) からなる群から選択されたものである化合物である。

保護基として使用される好適なエステルは  $R^1$  がベンジル、 $p$ -ニトロベンジル、 $o$ -ニトロベンジル、 $i$ -ブチル、フロモ- $i$ -ブチル、 $i$ -ブチル-ジメチルシリル、トリメチルシリル、トリクロロエチルであるものである、または、 $R^1$  は医薬的に使用し得るエステル部分例えばヒバロイルオキシメチルアリル、メタリル、(2-メチルチオ)-エ

(34)

チル、3-メチル-2-ブテニル、 $\alpha$ - $\beta$ -  
ブチルベンジル、5-インダニル、3-フタ  
リジルを示す。

本発明の特に好適な実施化は、構造式(I)の  
第R<sup>3</sup>上の未置換アミノ基がベルギー特許第  
848545号(1977年5月20日発行)  
の教示によつて誘導されたものである以外は  
前述したものである。得られるアミノ基は次  
式(部分構造)によつて示される。



式中X及びYは文献によつて定義される油  
りである。XがHまたは低級アルキルであり  
そしてYがNH<sub>2</sub>である化合物が特に好適であ  
る。

本発明の生成物(I)は、無機及び有機塩基と  
広範囲な種々な薬学的に使用し得る塩を形成  
する。これらは、例えば、アルカリ金属また  
はアルカリ土類金属水酸化物、炭酸塩または  
(35)

ン、ピペラジン、ジメチルアミノエタノール、  
2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、  
テオフィリン、N-メチルグルカミンなどか  
ら誘導された塩を包含する。

(I)の成る化合物においてR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及び  
R<sup>3</sup>上に有するアミノ基の塩もまた企図する  
ものである。このような医薬的に使用し得る  
酸付加塩は、HCl、HBr、クコ酸、酒石酸な  
どのような有機及び無機酸から誘導される。

塩は、生成物(I)1当量を処理することによ  
つて得られるモノ-ナトリウム塩のようなモ  
ノ塩であり得る。また混合ジ-塩であつても  
よい。このような塩は、水酸化カルシウム  
のような2価の陽イオンを有する塩基1当量を  
生成物(I)1当量で処理することによつて得る  
ことができる。本発明の塩は、薬学的に使用  
し得る非毒性の誘导体であつて、これは、適  
当な単位使用医薬形態中の活性成分として使  
用することができる。また、化合物は、他の  
薬剤と一緒にして広い活性スペクトルを有す  
(37)

特開昭55-69586(10)

重炭酸塩から誘導された金属塩及び第1級、  
第2級または第3級アミン例えばモノアルキ  
ルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキ  
ルアミン、低級アルカノールアミン、ジ-低級  
アルカノールアミン、低級アルキレンジアミ  
ン、N,N-ジアルアルキル低級アルキレン  
ジアミン、アルアルキルアミン、アミノ置換  
低級アルカノール、N,N-ジ-低級アルキ  
ルアミノ置換低級アルカノール、アミノ-、  
ポリアミノ及びグアニジノ-置換低級アルカ  
ン酸及び複素含有複素環式アミンから誘導さ  
れた塩を包含する。代表的な例は、水酸化ナ  
トリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウ  
ム、炭酸カリウム、水酸化カリウム、炭酸カ  
ルシウム、トリメチルアミン、トリエチルア  
ミン、ピペリジン、モルフォリン、キニン、  
リジン、プロタミン、アルギニン、プロカイ  
ン、エタノールアミン、モルフィン、ベンジ  
ルアミン、エチレンジアミン、N,N'-ジベン  
ジルエチレンジアミン、ジエタノールアミ  
(36)

る組成物を与えることができる。

本発明の新規な1-カルバ-2-ペネム-  
3-カルボン酸は、種々なグラム-陽性及び  
グラム-陰性病原菌に対して活性な価値ある  
抗菌物質である。このように、遊離酸及び特  
にアミン及び金属塩のようなその塩特にアル  
カリ金属及びアルカリ土類金属塩は、有用な  
殺菌剤であつてそして歯科及び医科装置から  
感受性病原菌を除去するために、微生物を分  
離するためにそしてまた人間及び動物におけ  
る治療目的のために使用することができる。  
この後者の目的のために、当該技術に知られ  
ておりそしてペニシリン及びセファロスポリ  
ンの投与に対して使用されているような無機  
及び有機塩基との薬学的に使用できる塩を利  
用することができる。例えば、アルカリ金属  
及びアルカリ土類金属塩及び第1級、第2級  
及び第3級アミン塩をこの目的に対して使用  
することができる。これらの塩は、医薬的に  
利用できる液体及び固体ベヒクルと合してビ  
(38)

ル、錠剤、カプセル、坐薬、シロツブ、エリキサーなどのような適当な使用単位形態を形成することができる。これらは、当該技術においてよく知られている方法によつて製造することができる。

新規な化合物は、種々なグラム-陽性及びグラム-陰性細菌に対して活性な価値ある抗生物質でありそして従つて人間及び家畜医薬として利用されることが判つた。それ故に、本発明の化合物は、グラム-陽性またはグラム-陰性細菌例えばスタフィロコッカス・オーレウス、エシエリヒア・コリー、クレフシエラ・ブノイモニー、バチルス・サブチリス、サルモネラ・チフオサ、ブソイドモナス及びバクテリウム・プロテウスによつて引起される感染を処理する抗菌薬剤として使用される。本発明の抗菌剤は、更に、例えば飼料を防腐するために及び殺菌剤として動物供給飼料に対する添加剤として使用される。例えば、化合物は、医科及び歯科装置上の有害な細菌の

(39)

ルビトールまたはグリシン、潤滑剤例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、崩壊剤例えば馬鈴薯澱粉またはナトリウムラウリルサルフェートのような利用し得る湿潤剤を含有し得る。錠剤は、当該技術によく知られている方法によつて被覆することができる。経口液状製剤は、水性または油性懸濁液、溶液、乳濁液、シロツブ、エリキサーなどの形態になし得るまたは使用前に水または他の適当なベヒクルで再構成する乾燥製品として提供し得る。このような液状製剤は、懸濁剤例えばソルビトールシロツブ、メチルセルローズ、グルコース/糖類シロツブ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルローズ、カルボキシメチルセルローズ、ステアリン酸アルミニウムゲルまたは水素添加可食油例えばアーモンド油、分留ヤシ油、油状エステル、プロピレングリコールまたはエチルアルコール、防腐剤例えばメチルまたはプロピル p-ヒドロキシベンゾエート

(41)

生長を破かい及び阻止するために及び工業適用例えば水を基にしたペイント及びペーパーミルの白水中における有害な細菌の生長を阻止する殺菌剤として、溶液1ミリオン部当り抗生物質0.1~100部の範囲の濃度で水性組成物に使用することができる。

本発明の生成物は、種々な医薬製剤の何れかの製剤において単独でまたは活性成分と組合せて使用することができる。これらの抗生物質及びそれらの相当する塩は、カプセル形態、錠剤、粉末または液体溶液、懸濁液またはエリキサーとして使用し得る。これらの抗生物質は、経口的に、静脈内的にまたは筋肉内的に投与することができる。

経口投与に対する錠剤は、単位使用形態にあり得るそして普通の賦形剤例えば結合剤例えばシロツブ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビトール、トラガントゴムまたはポリビニルピロリドン、充填剤例えばラクトーズ、糖類、とうもろこし澱粉、磷酸カルシウム、ソ

(40)

またはソルビン酸を含有し得る。坐剤は、普通の坐剤基質例えばココア、バターまたは他のグリセライドを含有する。

注射用組成物は、アンプルまたは防腐剤を添加した多使用容器の単位使用形態で提供し得る。組成物は、油性または水性ベヒクル中の懸濁液、溶液または乳濁液のような形態になし得るそして懸濁剤、安定剤及び(または)分散剤のような処方剤を含有し得る。また、活性成分は、使用前に適当なベヒクル例えば殺菌した発熱性物質を含有していない水で再構成する粉末形態になし得る。

組成物は、また、鼻及びのどの粘膜または気管支組織によつて吸収される適当な形態に製造し得るそして普通粉末、液状スプレー又は吸入剤、ロゼイン、のどペイントなどの形態をとり得る。目または耳の医薬投与に対しては、製剤は液状または半固体形態の個々のカプセルとして提供し得るまたは滴下剤として使用し得る。処所適用は軟膏、クリーム、

(42)

ローション、ペイント、粉末などのような疎水性または親水性基剤を使用して処方し得る。

また、担体以外に、本発明の組成物は安定剤、結合剤、酸化防止剤、防腐剤、潤滑剤、懸濁剤、粘稠剤または風味剤などのような他の成分を含有し得る。更に、組成物に他の活性成分を含有せしめてより広いスペクトルの抗菌活性を与えることもできる。

家畜医薬に対しては、組成物は、長く作用するまたは速やかに放出する基質中の乳腺内製剤として処方し得る。

投与される使用量は、大部分処理される患者の状態及び宿主の体重、投与の方法及び頻度、一般的感染に対して好適な非経口的方法及び腸感染に対する経口的方法によつてきまってくる。一般に、1日当りの経口的使用量は、1日当たり1回またはそれ以上の適用において、患者の体重1kg当り活性成分約15～600mgからなる。大人の人間に対する好適な1日当りの使用量は、体重1kg当り活性成

(43)

#### 造

酒石酸(15.0g、0.1モル)を水40mlにとかしそして水酸化リチウム(8.4g、0.2モル)で処理する。得られた溶液を減圧蒸発して少容量となし次に残留物をp-ジオキサンで処理する。得られた沈澱を濾過し次に真空乾燥してジリチウムタータレート(17.7g)を得る。

ジ-リチウムタータレート(9.46g、0.0585モル)をDMF 200mlに懸濁し次に塩化O-ニトロベンジル(20g、0.117モル)及び炭化ナトリウム(17.5g、0.117モル)で処理する。混合物をN<sub>2</sub>下で65℃で2日撹拌する。

溶剤を真空下で除去し次に得られたペーストを水及びチオ硫酸ナトリウム(5g)で処理する。得られた固体を濾過し次に乾燥してジ-O-ニトロベンジルタータレート(17.0g、0.040モル、69%、融点128℃)を得る。

(45)

分約80～120mgの範囲にある。

本発明の組成物は、例えば固体または液体の経口的に摂取できる使用形態のような幾つかの単位使用形態で投与し得る。液体または固体の単位使用当りの組成物は活性物質0.5～99%を含有する。好適な範囲は、約10～60%である。組成物は、一般に、活性成分約15～1500mgを含有している。しかしながら、一般に、約250～1000mgの範囲の使用量を使用することが好適である。非経口的投与においては、単位使用は、普通値かに酸性にした殺菌水溶液または溶解のために企図された可溶性粉末の形態における純粋な化合物である。

以下の例は、本発明の生成物、方法、組成物または処理方法を説明するものであるが、限定するものではない。反応温度はすべてである。

#### 例1。

#### ジ-O-ニトロベンジルタータレートの製

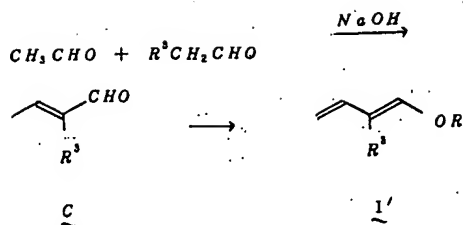
(44)

N·M·R(DMSO): 4.8d (j=7, H-C-OH),  
5.23d (j=7, H-C-OH),  
5.7s (O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NO<sub>2</sub>),  
7.73及び8.2m  
(芳香族H)

p-ニトロベンジルプロマイド、ベンジルプロマイド、ピバロイルオキシメチルクロライドのようなR'X(式中XはCl、BrまたはIである。)によるジ-リチウム塩の同様な処理は、ジ-p-ニトロベンジルタータレート、ジ-ベンジルタータレート、ジピバロイルオキシメチルタータレートのような酒石酸の相当するジエステルを与える。これらは以下の例2のジ-O-ニトロベンジルタータレートに代る均等物として使用することができる。

#### 例1

(46)



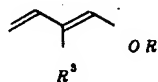
$\alpha, \beta$ -不飽和アルデヒド(C)は、*J. Chem Soc* 3 2 6 2 頁 (1957年) に M.B.グリーン及び W.J.ヒンボトムによつて及び *J. Org. Chem* 21 巻 3 2 8 頁 (1956年) に W.J.バイリー及び R.パークレーによつて報告されている変形法により製造される。

アセトアルデヒド (1当量) 及びプロピオンアルデヒド ( $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ ) (1当量) を、機械的攪拌器、ドライ-アイス凝縮器及び圧力等化滴下漏斗を具備した三頸丸底フラスコに入れる。溶液に、攪拌しながら滴下漏斗を通して 1 *NNaOH* 1 当量を滴下する。混合完了後、混合物を 10 分攪拌し次に破砕水を含有

(47)

ル- $\beta$ -ナフトアミン 2.0 g と混合しそして減圧蒸溜して所望の 2-置換 1-アセトキシ-1, 3-ブタジエン (1') を得る。

例 1 の方法によつて、次の  $\text{R}^1$  置換化合物が得られる。(第 I 表)。



(49)


特開 昭55-69586(13)

するビーカーに注加する。混合物をエーテルで抽出して粗生成物を得る。'所望の生成物(C)は、ワイドマーカーラムを通る分溜によつて得られる。

イソプロペニルアセテート (2 当量)、酢酸第一銅 (0.002 当量)、*p*-トルエンスルホン酸 (0.008 当量) 及び  $\alpha, \beta$ -不飽和アルデヒド C (1 当量) を、温度計、鹽素導入管及びワイドマーカーラム (蒸溜ヘッドと連結されている) を具備した三頸丸底フラスコに入れる。混合物を、定量的なアセトンが集められるまで、93~110°C で加熱する。次に混合物を室温に冷却しそして固体から濾過する。暗褐色の濾液を 0°C の水中のトリエタノールアミンと混合する。2 相混合物を減圧下で急速に蒸溜する。溜出物の有機相を分離する。水性相をエーテル 200 ml で抽出する。合した有機相を 10%  $\text{K}_2\text{CO}_3$  で洗滌し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し次に真空蒸発する。そのようにして得られた残留物を *N*-フェニ

(48)

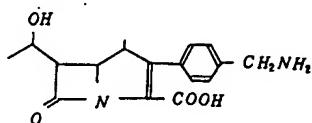
第 I 表

	$\text{R}^1$	R
1	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3\text{C}-\text{O}-\text{CH}_3$
2	$\text{CH}_3\text{CH}_2$	$\text{CH}_3\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$
3	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{CH}_3\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
4	$\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)$	$\text{CH}_3\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
5		$\text{CH}_3\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2\text{Cyclopropyl}$
6	$\text{Ph}$ ( $\text{Ph}$ =フェニル)	$\text{CH}_3\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2\text{Ph}$
7	$\text{PhCH}_2$	$\text{CH}_3\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

(50)

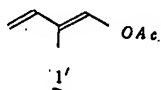
例 2

6 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチ  
ル - 2 - (p - アミノメチルフェニル) - 1  
- カルバデチアペソ - 2 - エム - 3 - カルボ  
ン酸の製造

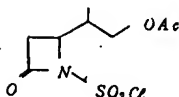


工程 A

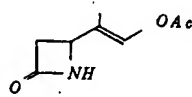
1' の製造



イソプロベニルアセテート (182 g)、  
酢酸第二銅 (0.40 g)、2 - メチル - 2 -  
フテナル (84 g) 及び p - トルエンスル  
(51)



2'



3'

クロロスルフォニルイソシヤネート (CS  
I) (6.5 ml) を、温度計、磁気攪拌棒、窒  
素導入管及び 25 ml 圧力等化滴下漏斗を具備  
した 100 ml の三頸フラスコに入れる。CS  
I を -50℃ に冷却しそして滴下漏斗を通し  
てエーテル 12.5 ml と混合する。CS I のエ  
ーテル溶液を -25℃ に加温し、溶液に 1 -  
アセトキシル - 2 - メチル - 1, 3 - ブタジ  
エン (1') (エーテル 12.5 ml 中の 5.9 ml) を  
30 分で滴加する。次に混合物を -20 ± 3  
℃ で 20 分攪拌する。初期に形成する白色沈  
殿は、反応の終りにて再溶解する。

500 ml の丸底フラスコ中において、水  
100 ml 中の亜硫酸ナトリウム 10 g 及び 硝

(53)

特開昭55-69586(14)

オン酸 (1.52 g) を、温度計、窒素導入口  
及び 10 吋のワイドマーカラム (蒸溜ヘッド  
に連絡されている) を具備した 1.0 l の三頸  
フラスコに入れる。アセトン 73 ml が集めら  
れるまで混合物を 93 ~ 110℃ で加熱する。  
室温 (25℃) に冷却した後、混合物を固体  
からろ過する。暗褐色のろ液を氷浴中で冷却  
しそして水 200 ml 中のトリエタノールアミ  
ン 3.4 g と混合する。2 相混合物を 53 mm  
(沸点 54℃) で急速に蒸溜する。溜出物の  
有機相を分離する。水性相をエーテル 200  
ml で抽出する。有機相を合しそして 1.0 g  
K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で洗滌し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し次に真空  
蒸発する。そのようにして得られた残留物を  
N - フェニル - p - ナフトアミン 2.0 g と混  
合しそして減圧蒸溜して 1' (97 g) を得る。  
沸点 81 ~ 90° (66 mm)。

工程 B

2' 及び 3' の製造

(52)

酸水素カリウム 25 g の溶液を製造しそして  
氷浴中で冷却する。エーテル (100 ml) 及  
び破砕氷 (100 g) を加えそして混合物を  
氷浴中ではげしく攪拌する。20 分の反応時  
間の終りに、2' を含有する反応混合物を滴下  
漏斗に移しそして 5 分で加水分解混合物に滴  
加する。加水分解は、更に 30 分 3℃ でつづ  
ける。有機相を分離して水性相をエーテル  
50 ml で抽出する。有機相を合し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>  
上で乾燥し次に蒸発して結晶性生成物 3'  
(2.3 g) を得る。

融点 77 ~ 78.5°。M.S. 169 (M<sup>+</sup>)

IR 1760 cm<sup>-1</sup> (β - ラクトム)。

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.70 (d)

2.16 (s)、2.84 (qq)、3.18 (qq)

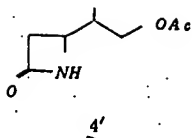
4.20 (m)、5.82 (ブロード) 及び 6.26

(s) ppm。

工程 c

4' の製造

(54)



4 - (1 - メチル - 2 - アセトキシエチル) - アゼチジン - 2 - オン (3') (6.5 g) を、パールシエーカー上で酢酸エチル 200 ml 中において、10% Pd/C (0.6 g) の存在において、4.0 psi の水素下室温で2時間水素添加する。混合物を触媒から濾過しそして濾液を真空蒸発して粗生成物を得る。粗生成物を高圧液体クロマトグラフ (HPLC) (シリカゲルカラム、30% 酢酸エチル /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶剤系) によつて精製して、溶剤の蒸発後、白色の結晶性生成物 4' (6.04 g) を得る。生成物は、次の物理的特性を示す。

$M_s$  171 ( $M^+$ )、IR (ニート) 1754  $\text{cm}^{-1}$ 。NMR (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.96 (d)、1.01 (d)、2.06 (d, OAc)、2.75 ~ (55)

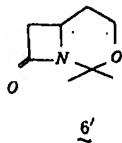
IR (ニート): 1740  $\text{cm}^{-1}$ 。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.77 (d)、0.96 (d)、1.90 (m)、2.60 ~ 3.30 (m)、3.60 (m)、4.19 (s) 及び 7.23 (s)。

生成物は冷却器中において無色の固体として結晶化する。

#### 工程 E

##### 6' の製造



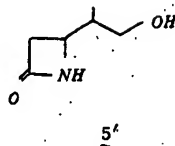
無水の塩化メチレン 10 ml 中の 4 - (1 - メチル - 2 - ヒドロキシエチル) - 2 - アゼチジノン (0.5 g) 及び 2, 2 - ジメチキシプロパン (0.48 g) の溶液を、室温で90分三弗化酸素 (55 呎) で処理する。混合物を飽和  $\text{NaHCO}_3$  5 ml で洗滌する。有機相を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し次に真空蒸発して

(57)

3.80 (m)、3.99 (d) 及び 6.80 (ブロード) ppm。

#### 工程 D

##### 5' の製造



$\text{N}_2$  下 0° で、メタノール 10 ml 中の 4 - (1 - メチル - 2 - アセトキシエチル) - 2 - アゼチジノン 4' (1.2 g) の溶液をナトリウムメトキシド (57 呎) で処理する。1時間攪拌した後、溶液を氷酢酸 (65 呎) で中和する。メタノールを真空下で除去して油として粗製の 4 - (1 - メチル - 2 - ヒドロキシエチル) - 2 - アゼチジノン (5') を得る。生成物を精製しそしてシリカゲル上でクロマトグラフィー処理し、酢酸エチルで溶離して 5' 0.78 g を得る。

(56)

油として 6' の粗製異性体混合物 (0.48 g) を得る。

異性体 6'a 及び 6'b の分離は、40% 酢酸エチル / ヘキサンで溶離する高圧液体クロマトグラフ (HPLC) (シリカゲル) によつて達成される。溶剤の蒸発後、油として 6'b 150 呎及び白色固体として 6'a 200 呎を得る。

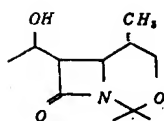
6'a の NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.81 (d)、1.31 (s)、1.68 (s)、1.62 (m)、2.52 (q)、3.05 (m)、3.42 (t) 及び 3.66 (q) ppm。

6'b の NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.10 (d)、1.38 (s)、1.67 (s)、1.90 (m)、2.80 (q)、2.86 (q)、3.62 (q)、3.78 (m) 及び 3.98 (q) ppm。

#### 工程 F a

##### 7' a の製造

(58)

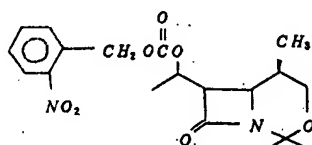


7'α

-78℃において、無水のテトラヒドロフラン20 ml中のジイソプロピルアミン(2.2 g)をn-ブチルリチウム(n-ヘキサン中1.6 M、1.4 ml)で5分処理する。溶液に、8-オキソ-5α, 2, 2-トリメチル-1-アザビシクロ[4, 2, 0]オクタン(6'α)(3.4 g)を加えて混合物を10分間攪拌する。得られたリチウムエノレートをアセトアルデヒド(1.68 ml)で処理する。混合物を1分攪拌し次に-78℃で飽和塩化アンモニウムで処理しそれから室温(25℃)に加熱する。混合物を酢酸エチル(2×100 ml)で抽出する。有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し次に真空蒸発して粗生成物7'α 4.5

(59)

## 7''βの製造



7''β

無水の条件下0℃で、塩化メチレン60 ml中のRにとんだトランス-7'β(2.90 g)の溶液を、4-ジメチルアミノピリジン(3.32 g)及びO-ニトロベンジルクロロフォルメート(5.88 g)で処理する。混合物を室温に加熱しそして1時間攪拌する。得られた混合物を0.1 N HCl、水、塩水及び水で洗滌する。有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し次に真空蒸発して粗生成物を得る。この粗生成物をエーテル20 ml中にかしそして-5℃で冷却してO-ニトロベンジルアル

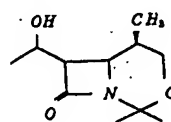
(61)

gを得る。

7'αの粗製異性体混合物を、50%酢酸エチル/塩化メチレンで溶離するHPLC(シリカゲル)によつて精製分離してトランス-7'α 3.5 g及びシス-7'α 0.5 gを得る。両異性体何れも結晶性固体である。

## 工程 F b

## 7'βの製造



7'β

出発物質6'αを6'β異性体で置換する以外は工程 Faの方法によつて、生成物トランス-7'β(4.0 g)及びシス-7'β(0.1 g)を得る。

## 工程 F c

(60)

コール(0.5 g)を得る。これを伊過によつて分離する。異性体混合物トランス-7''βを40%酢酸エチル/シクロヘキサンで溶離するHPLC(シリカゲル)によつて精製分離してS-トランス-7''β 1.2 g及びR-トランス-7''β 1.0 gを得る。

R-トランス-7''βのスペクトラデータ:

NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.12 (d), 1.40 (s), 1.46 (d), 1.73 (s), 1.95 (m), 3.20 (q), 3.60 (q), 3.74 (q), 3.95 (q), 5.07 (m), 5.58 (q), 7.56 (s), 7.70 (m) 及び 8.19 (d) ppm

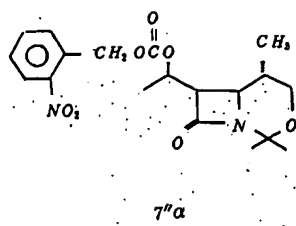
S-トランス-7''βのスペクトラデータ:

NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.10 (d), 1.40 (s), 1.43 (d), 1.72 (s), 1.94 (m), 3.34 (q), 3.61 (q), 3.67 (q), 3.96 (q), 5.13 (m), 5.64 (d), 7.53 (m), 7.68 (m) 及び 8.17 (d) ppm.

(62)



## 工程 Fd

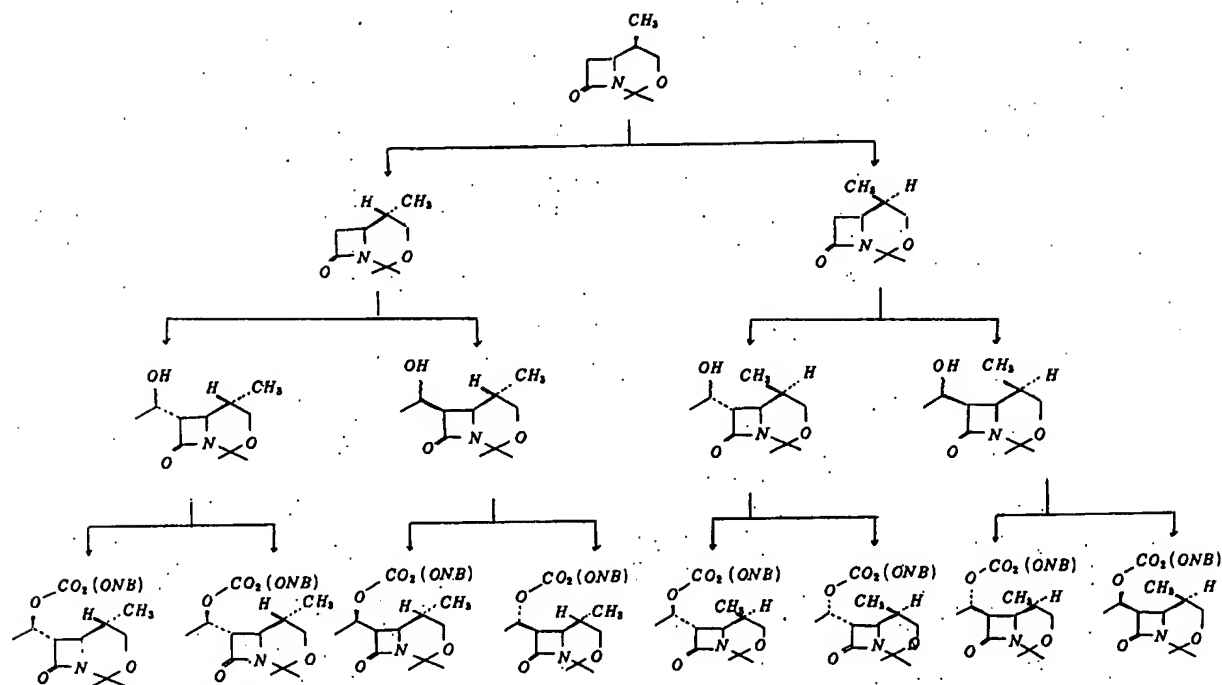
7'α の製造

出発物質トランス-7'β をトランス-7'α  
で置換する以外は工程 Fe の方法によつて、  
生成物 R-トランス-7'α 及び S-トランス-  
7'α を得る。

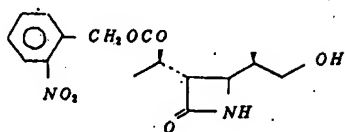
次の図式は前記分離を要約するものである。

(63)

第 II 表



(64)

工程 G<sub>a</sub>R-トランス-9'μの製造

R-トランス-9'μ

(1 R-O-ニトロベンジルカルボニルジ  
オキシエチル)-1-アザビシクロ-(4,2  
0)オクタン(R-トランス-7''μ)(2.1  
g)を、トリフルオロ酢酸 4 ml 及び水 4 ml に  
室温で溶解しそして混合物を 10 分攪拌する。  
得られた均質な溶液を徐々に 200 ml のピー  
カー中の重炭酸カリウムのはげしく攪拌した  
飽和溶液(30 ml)加える。混合物を塩化メ  
チレン(200 ml)で抽出する。有機相を分  
離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し次に真空蒸発して  
粗生成物 9'を得、これを 40% 酢酸エチル/

(65)

シクロヘキサンで溶離するシリカゲルカラム  
によつて精製して油として生成物 R-トラン  
ス-9'μを得る。

NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.98 (d),  
1.28 (d), 2.85 (m), 3.20 (q),  
3.62 (m), 5.12 (m), 5.57 (q),  
6.40 (s), 7.53 (t), 7.66 (m) 及び  
8.14 (d)。

工程 G<sub>b</sub>

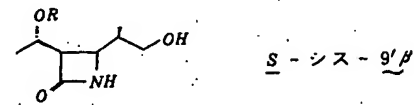
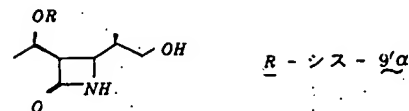
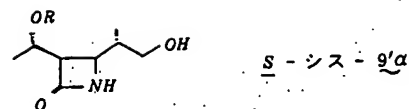
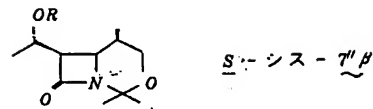
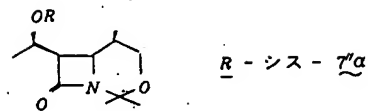
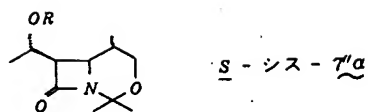
出発物質を他の異性体で置換する以外は工  
程 G<sub>a</sub> の方法によつて他の異性体生成物が得  
られる。(第Ⅲ表)。

(66)

第 Ⅲ 表

出 発 物 質		基 本 物	
	S-トランス-7''μ		S-トランス-9'μ
	R-トランス-7''α		R-トランス-9'α
	S-トランス-7''α		S-トランス-9'α
	R-シス-7''α		R-シス-9'α

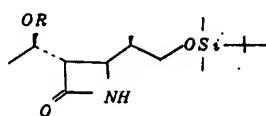
(67)



(68)

工程 H<sub>a</sub>

R-トランス-1βの製造



R-トランス-1β

1.82 (m)、3.20 (q)、3.60 (m)、  
5.15 (m)、5.59 (q)、5.94 (s)、  
7.54 (t)、7.68 (m) 及び 8.18 (d)  
ppm。

工程 H<sub>b</sub>

出発物質を置換する以外工程 H<sub>a</sub> の方法に  
よつて、他の異性体生成物が得られる (第 IV  
表)

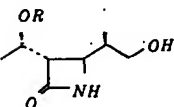
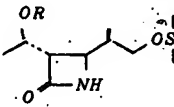
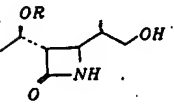
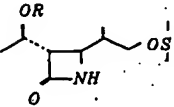
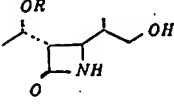
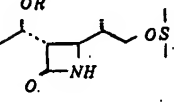
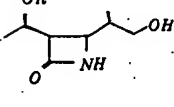
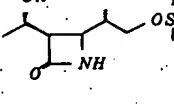
出発物質 R-トランス-9'β (1.58 g、  
4.5 ミリモル) を無水の N, N-ジメチル  
ホルムアミド (DMF) 5 ml 中の ε-ブチル  
クロシラン 5 当量、イミダゾール 10 当量  
で室温で 3 時間処理する。混合物を真空蒸発  
して粗生成物を得る。粗生成物を、30%酢  
酸エチル/シクロヘキサンで溶離するシリカ  
ゲルカラムによつて精製して生成物 (R-ト  
ランス-1β) 2.0 g を得る。

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.04 (s)、  
0.88 (s)、0.98 (d)、1.26 (d)、

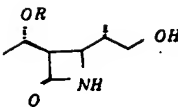
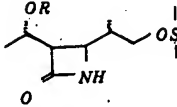
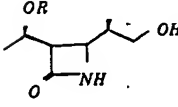
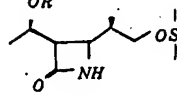
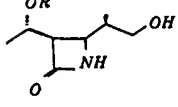
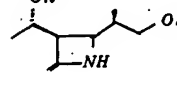
(69)

(70)

第 N 表

出 発 物 質	生 成 物
 <u>S</u> - トランス - 9' <u>β</u>	 <u>S</u> - トランス - 1 <u>β</u>
 <u>R</u> - トランス - 9' <u>α</u>	 <u>R</u> - トランス - 1 <u>α</u>
 <u>S</u> - トランス - 9' <u>α</u>	 <u>S</u> - トランス - 1 <u>α</u>
 <u>R</u> - シス - 9' <u>α</u>	 <u>R</u> - シス - 1 <u>α</u>

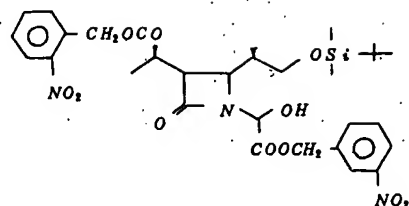
(71)

 <u>S</u> - シス - 9' <u>α</u>	 <u>S</u> - シス - 1 <u>α</u>
 <u>R</u> - シス - 9' <u>β</u>	 <u>R</u> - シス - 1 <u>β</u>
 <u>S</u> - シス - 9' <u>β</u>	 <u>S</u> - シス - 1 <u>β</u>

(72)

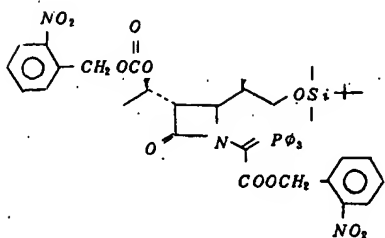
## 工程 I

## 2 の製造



0-ニトロベンジル-d-タータレート  
(1.8 g)を、無水のテトラヒドロフラン  
18 ml中の過沃素酸(0.97 g)で25℃で  
30分酸化する。混合物を固体から濾過し次  
に濾液を真空蒸発して0-ニトロベンジルグ  
リオキサレートを得、次にこれをベンゼン  
100 mlに入れそして250 mlの丸底フラス  
コに入れる。溶液にトランス-3〔1(R)-  
0-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエ  
チル〕-4-〔(1β-メチル-2-ε-  
ブチルジメチルシリルオキシ)エチル〕-2-

(73)



4

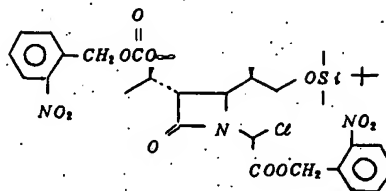
無水のテトラヒドロフラン20 ml中のトラ  
ンス-1-〔0-ニトロベンジルオキシカル  
ボニルヒドロキシメチル〕-3-〔1(R)-  
0-ニトロベンジルオキシカルボニルオキ  
シエチル〕-4-〔(1β-メチル-2-ε-  
ブチルジメチルシリルオキシ)エチル〕-  
2-アゼチジノン(2)(3.92 g)を-20℃  
でピリジン(0.42 ml)及び塩化チオニル  
(0.37 ml)で処理する。混合物を撹拌しな  
がら25℃に加熱し、次に固体から濾過する。  
溶剤を真空除去した後、生成物3が得られる。

(75)

アゼチジノン(R-トランス-1β)(2.0  
g)を加える。混合物を加熱還流しそして水  
をC6H6(1.9)で充填したジエーン-スタ  
ークトラップで6時間除去する。混合物を冷  
却し、濾過し、蒸発し次にシリカゲル上でク  
ロマトグラフィー処理し、30%酢酸エチル  
/シクロヘキサンで溶離して2を得る。

## 工程 J

## 3及び4の製造



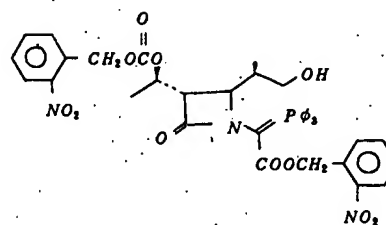
3

(74)

クロライド3を無水のDMF 25 mlに再溶解  
しそして撹拌しながら25℃で1時間トリフ  
エニルフォスフィン(1.1 g)で処理する。  
溶剤を真空除去し次に残留物を塩化メチレン  
100 mlに溶解し次に0.1 NのpH 7.2のフォ  
スフエート緩衝液30 mlで洗滌し、シリカゲ  
ル上でクロマトグラフィー処理し、40%酢  
酸エチル/シクロヘキサンで溶離して生成物  
4(1.0 g)を得る。

## 工程 K

## 5の製造



5

(76)

トランス-1-(0-ニトロベンジルオキシカルボニルトリフェニルフォスホラニルメチル)-3-[1(R)-0-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル]-4-(1β-メチル-2-ヒドロキシエチルシリルオキシ)エチル]-2-アゼチジノン(4)(1.0g)をテトラヒドロフラン10mlにとかし次に25℃で10分濃HCl(0.41ml)で処理する。混合物を塩化メチレン200mlでうすめ次に0.1M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>(50ml)で洗滌する。有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し次に真空蒸発して粗製5を得る。粗生成物をクロマトグラフィー処理し、30%酢酸エチル/シクロヘキサンで溶離することによつて精製して5 0.68gを得る。

#### 工程 L

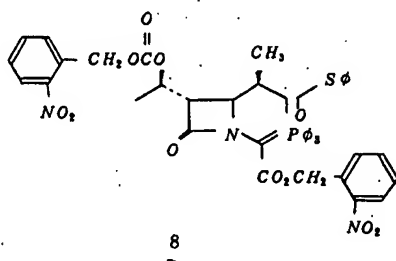
##### 6の製造

(77)

を飽和NaCl溶液で洗滌し、乾燥し次に蒸発して粗製酸を得、これを更に精製することなしに次の工程に使用する。

#### 工程 M

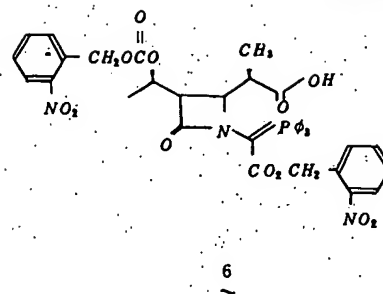
##### 7及び8の製造



8

1-(0-ニトロベンジルオキシカルボニルメチルトリフェニルフォスホラニル)-4-(1-メチル-2-カルボキシメチル)-6-(1-0-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-2-アゼチジノン(0.851g)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>20mlにとかしそし

(79)



6

1-(0-ニトロベンジルオキシカルボニルメチルトリフェニルフォスホラニル)-4-(1-メチル-2-ヒドロキシエチル)-6-(0-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-2-アゼチジノン1gをアセトン20mlに溶解しそして0℃に冷却する。ジヨンス試薬(1ml、4N溶液)を5分にわたつて滴加し次に得られた溶液を0℃で10分攪拌する。イソプロパノール(0.1ml)を加える。混合物を更に2分攪拌する。反応混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>でうすめ次に濾過する。濾液

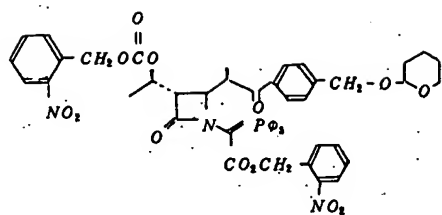
(78)

をN<sub>2</sub>下0℃に冷却する。塩化オキサリル(0.8ml)を5分にわたり滴加し次にDMF1滴を加える。混合物を0℃で5分それから25℃で15分攪拌する。溶剤及び過剰の塩化オキサリルを減圧下で蒸発する。残留物は所望の酸クロライド7である。この酸クロライドをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>20mlにとかしそしてN<sub>2</sub>下0℃に冷却する。チオフエノール(0.4g)を加え次にピリジン0.8mlを滴加する。反応混合物を0℃で5分それから25℃で15分攪拌し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>でうすめそして水で洗滌し、乾燥し次に蒸発する。残留物を、溶離剤として50% EtOAc/C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>を使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理してチオエステルを得る。

#### 工程 N

##### 9aの製造

(80)



9a

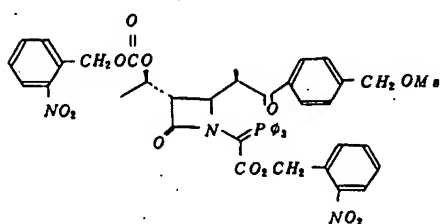
10 沃化第一銅 (0.380g) を  $N_2$  下で乾燥  
 フラスコ中の無水エーテル 10 ml に懸濁しそ  
 して  $0^\circ$  に冷却する。p-テトラヒドロピラ  
 ニルオキシメチルフェニルマグネシウムプロ  
 15 マイド (THF 中マグネシウムと p-テトラ  
 ヒドロピラニルオキシメチルフェニルプロマ  
 イドから製造した) を滴加しそして混合物を  
 $0^\circ$  で 5 分撹拌して黄色の懸濁液を得る。次  
 に混合物を  $-50^\circ$  に冷却する。THF 10  
 20 ml 中の 1-(p-ニトロベンジルオキシカル  
 ボニルトリフェニルフォスホラニルメチル)

(81)

工程 N から得られた THP エーテル (0.42  
 g) を、酢酸 4 ml 及び 10% 硫酸 1 ml に溶解  
 する。混合物を  $25^\circ$  で 0.5 時間撹拌する。  
 次に、混合物を飽和  $KHCO_3$  20 ml を含有する  
 6 ビーカーに徐々に注加する。混合物を塩化メ  
 チレンで抽出する。有機相を分離し、 $MgSO_4$   
 上で乾燥し次に真空蒸発する。残留物を TLC  
 プレート上でクロマトグラフィー処理して  
 所望のアルコールを得る。

## 工程 P

## 9c の製造



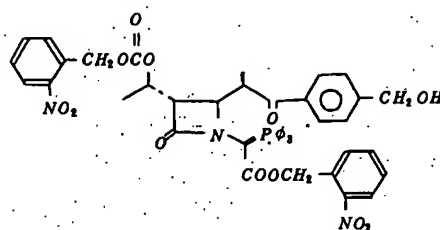
9c

(83)

- 4 - (メチルフェニルチオカルボニルメチ  
 ル) - 2 - アゼチジノン (0.674g) を 5  
 分にわたって滴加する。混合物を  $-50^\circ$  で  
 5 分撹拌し次に 20 分にわたり  $-20^\circ$  と  
 なしそして  $-20^\circ$  で 5 分撹拌する。飽和  
 $NH_4Cl$  溶液 5 ml を加えそして混合物を  $CH_2Cl_2$   
 でうすめる。室温で 5 分撹拌する。有機相を  
 分離し、乾燥し次に蒸発する。残留物を溶離  
 剤として  $EtOAc$  を使用してシリカゲル上でク  
 ロマトグラフィー処理して生成物を得る。

## 工程 O

## 9b の製造



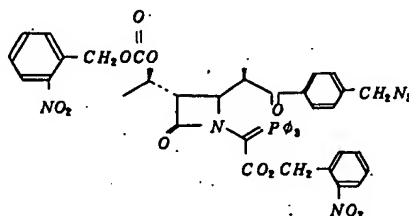
9b

(82)

前記アルコール (90mg) を  $CH_2Cl_2$  5 ml に  
 とかしそして  $0^\circ$  でメタンスルフォニルクロ  
 ライド 34  $\mu$ l 及びトリエチルアミン 42  $\mu$ l  
 で処理し次に 0.5 時間撹拌する。混合物を塩  
 化メチレンでうすめそして水で洗滌する。有  
 機相を分離し、 $MgSO_4$  上で乾燥し次に真空蒸  
 発する。残留物を TLC 上でクロマトグラフ  
 イー処理して所望の生成物を得る。

## 工程 Q

## 9d の製造



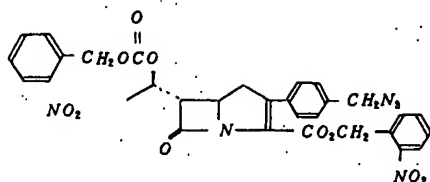
9d

(84)

メシレートイリド (72 ㎎) を DMF 中のリチウムアジドで 25℃ で一夜処理する。混合物を真空蒸発する。残留物を TLC (シリカゲル) 上でクロマトグラフィー処理して所望の生成物を得る。

#### 工程 R

##### 10 の製造

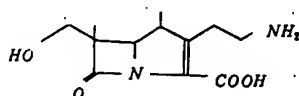


10

アジドイリド (61 ㎎) をキシレン 3 ml に溶解しそして  $N_2$  下 140° で 1.5 時間加熱する。混合物を 25℃ に冷却する。キシレンを減圧下で除去する。残留物をシリカゲルプレート上でクロマトグラフィー処理して所望の生成物を得る。

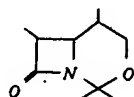
(85)

#### パテチアベソ - 2 - エム - 3 - カルボン酸の製造



#### 工程 A

##### 11 の製造



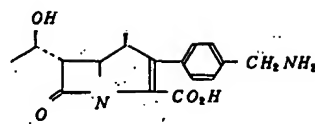
11

THF 20 ml を  $N_2$  下におき、ジイソプロピルアミン 1.54 ml で処理し次に -78℃ に冷却する。ヘキサン 5.6 ml 中の n-ブチルリチウム 1.97 M の溶液を 5 分にわたって滴加する。反応混合物を -78℃ で 10 分攪拌し次に THF 15 ml 中の 9-オキソ - 2, 2, 5-

(87)

#### 工程 S

##### I の製造



カルバベネムエステル (10 ㎎) をジオキサン 1 ml に溶解する。溶液に、水 1 ml 及びエタノール 0.2 ml を加える。溶液を稀 HCl で調整して pH 3.5 にする。10% Pd/C 1 ㎎ を加える。混合物を 40 p.s.i で 20 分水素添加する。

混合物を触媒から濾過し次に濾液をエーテル 3 × 5 ml で抽出する。水性相を XAD-2 カラム上でクロマトグラフィー処理し、水で溶離して標記化合物(I)を得る。

#### 例 3

6 - (ヒドロキシメチル) - 1, 6 - ジメチル - 2 - (2 - アミノエチル) - 1 - カル

(86)

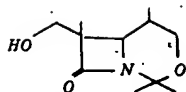
- トリメチル - 3 - オキサ - 1 - アザビシクロ [4, 2, 0] オクタン (1.55 g) で 5 分にわたって滴加処理する。更に 10 分後に、ヘキサメチルフォスフォルアミド 1.97 ml を加える。混合物を更に 10 分攪拌し次に炭化メチル 2 ml で処理する。反応混合物を -78℃ で 15 分攪拌し次に 25℃ に加温しそして 15 分攪拌する。反応混合物を EtOAc でうすめ、pH 7 のフォスフェート緩衝液で 1 回洗滌し、乾燥し次に蒸発する。残留物を溶離剤として 25% EtOAc/C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> を使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理して 8-オキソ - 2, 2, 5, 7-テトラメチル - 3 - オキサ - 1 - アザビシクロ [4, 2, 0] オクタンを得る。

#### 工程 B

##### 12 の製造

(88)





12

窒素雰囲気下で $-78^{\circ}$ で無水のテトラヒドロフラン中の新しく製造したリチウムジイソプロピルアミド1.1当量の溶液に、 $-7.8^{\circ}$ に冷却した無水のテトラヒドロフラン中の8-オキソ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサ-1-アザビシクロ〔4,2,0〕オクタンを溶液を加える。2分後に、得られたリチウムエタレート、攪拌溶液の表面上にガスとして導入する過剰のフォルムアルデヒドで処理する。溶液を $-78^{\circ}$ で30分攪拌し次に水中に注加する。水性相を塩化ナトリウムで飽和し次に酢酸エチルで抽出する。含した酢酸エチル溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥し次に濾過する。濾液を減圧蒸発して

(89)

ニトロベンジクロロフォルメート(6.5 mg)を反応混合物に加える。攪拌を $25^{\circ}$ で更に15時間つづける。混合物を1 M pH 7 フォスフェート緩衝液とエーテルとの間に分配する。エーテル相を水及び塩水で洗滌し、硫酸マグネシウム上で乾燥する。濾液を減圧下で蒸発して無色の油6.7 mgを得る。分離用厚相クロマトグラフィーによつて精製し、1:9の酢酸エチル/ベンゼンで展開してジアステレオマーの混合物として8-オキソ-2,2,5,7-テトラメチル-7-(p-ニトロベンジルカルボニルジオキシメチル)-3-オキサ-1-アザビシクロ〔4,2,0〕オクタンを得る。

#### 工程 D

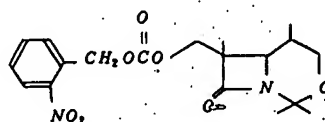
##### 14 の製造

特開 昭55-69586(25)

粗生成物を得る。酢酸エチル/ベンゼンを使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理することによつて精製して8-オキソ-2,2,5,7-テトラメチル-7-(ヒドロキシメチル)-3-オキサ-1-アザビシクロ〔4,2,0〕オクタンを得る。

#### 工程 C

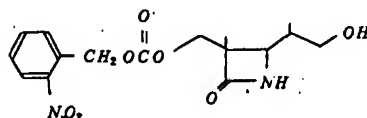
##### 13 の製造



13

$0^{\circ}$ で無水の条件下において、エーテル0.6 ml中の8-オキソ-2,2,5,7-テトラメチル-7-(ヒドロキシメチル)-3-オキサ-1-アザビシクロ〔4,2,0〕オクタン(60 mg)の溶液を、粉末状水酸化カリウム(19 mg)で処理する。15分後に、p-

(90)



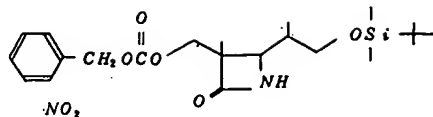
14

8-オキソ-3-オキサ-2,2,5,7-テトラメチル-7-(1-O-ニトロベンジルカルボニルジオキシメチル)-1-アザビシクロ〔4,2,0〕オクタン(1.0 g)を酢酸8 ml及び水2 mlにとかしそして $65^{\circ}$ で1.25時間加熱する。酢酸及び水を減圧下で除去し次に残留物をベンゼンに入れ次に蒸発してジアステレオ異性体の混合物として3-メチル-3-(O-ニトロベンジルカルボニルジオキシメチル)-4-(1-メチル-2-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノンを得る。

#### 工程 E

(92)

(91)

15 の製造

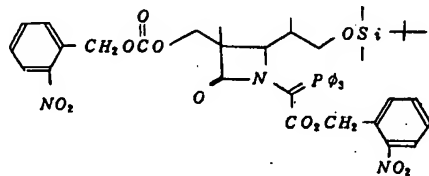
15

出発物質 14 (1.58 g, 4.5 ミリモル) を室温で 3 時間無水の  $N, N$ -ジメチルホルムアミド (DMF) 5 ml 中の  $\epsilon$ -ブチルジメチルクロシラン 5 当量、イミダゾール 10 当量で処理する。混合物を真空蒸発して粗生成物を得る。粗生成物を 30% 酢酸エチル/クロロヘキサンで溶離するシリカゲルによつて精製し、生成物 15 を得る。

工程 F16 の製造

(93)

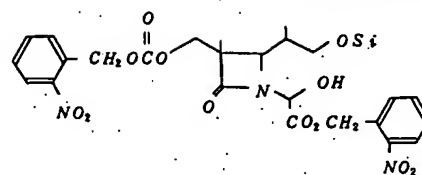
(1 g) を充填したジエン-スタークトラップを使用して 6 時間加熱環流して水を共沸的に除去する。混合物を冷却し、ろ過し、蒸発し次に 30% 酢酸エチル/シクロヘキサンで溶離するシリカゲル上のクロマトグラフィー処理によつて精製して 16 を得る。

工程 Fa17 及び 18 の製造

18

-20℃の無水のテトラヒドロフラン 20 ml 中の出発物質 16 (3.92 g) を、ピリジン (0.42 ml) 及び塩化チオニル (0.37 ml) で処理する。混合物を攪拌しながら 25℃に

(95)

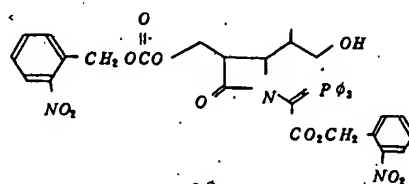


16

0-ニトロベンジル-d-タータレート (1.8 g) を、無水のテトラヒドロフラン 18 ml 中で 25℃で 30 分過炭酸 (0.97 g) で酸化する。混合物を固体からろ過し次にろ液を真空蒸発して 0-ニトロベンジルグリオキサレートを得、次にこれをベンゼン 100 ml に入れそして 250 ml の丸底フラスコに入れる。溶液に、3-メチル-0-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシメチル]-4-[1-メチル-2- $\epsilon$ -ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-2-アセチジノン (2.0 g) を得る。混合物を、 $C_6H_6$

(94)

加温し、次に固体からろ過する。溶剤を真空除去した後、生成物 17 を得る。クロライド 17 を無水の DMF 25 ml に再溶解し次に攪拌しながら 25℃で 1 時間トリフェニルフォスフィン (1.1 g) で処理する。溶剤を真空除去し次に残留物を塩化メチレン 100 ml に溶解し次に 0.1 N pH 7.2 のフォスフェート緩衝液 30 ml で洗滌し、40% 酢酸エチル/シクロヘキサンで溶離するシリカゲル上のクロマトグラフィー処理によつて精製して生成物 18 (1.0 g) を得る。

工程 G18 の製造

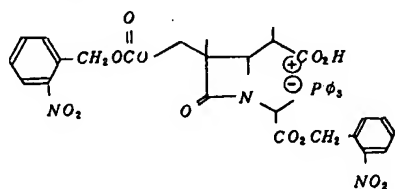
18

(96)

出発物質 17 (1.0 g) をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し次に 25℃ で 10 分濃 HCl (0.41 ml) で処理する。混合物を塩化メチレン 200 ml でうすめ次に 0.1 M  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (50 ml) で洗滌する。有機相を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し次に真空蒸発して粗製 18 を得る。30 多酢酸エチル/シクロヘキサンので溶離する粗生成物のクロマトグラフィ-精製によつて、18 0.68 g を得る。

#### 工程 H

##### 19 の製造



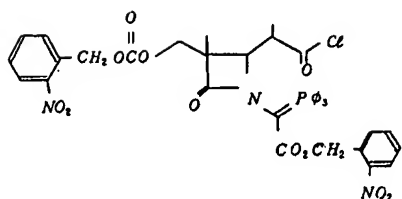
19

(97)

1 - (0 - ニトロベンジルオキシカルボニルメチルトリフェニルフォスホラニル) - 4 - (1 - メチル - 2 - ヒドロキシエチル) - 3 - メチル - 3 - (0 - ニトロベンジルオキシカルボニルオキシメチル) - 2 - アセチジノン 1 g を、アセトン 20 ml に溶解し次に 0℃ に冷却する。ジヨンス試薬 (1 ml、4 N 溶液) を 5 分にわたつて滴加し次に得られた溶液を 0℃ で 10 分撹拌する。イソプロパノール (0.1 ml) を加える。混合物を更に 2 分撹拌する。反応混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  でうすめ次に過する。過液を飽和 NaCl 溶液で洗滌し、乾燥し次に蒸発して粗製酸 19 0.851 g を得、これを更に精製することなく次の工程に使用する。

#### 工程 I

##### 20 の製造



20

(98)

を減圧下で蒸発する。残留物は所望の酸クロライドである。このものは精製することなしに次の工程に使用する。

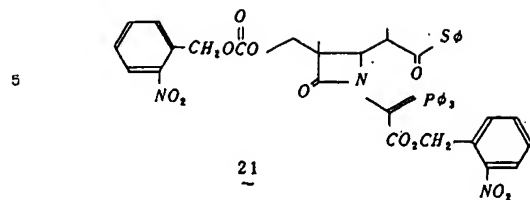
工程 H からの 1 - (0 - ニトロベンジルオキシカルボニルメチルトリフェニルフォスホラニル) - 4 - (1 - メチル - 2 - カルボキシメチル) - 3 - メチル - 3 - (0 - ニトロベンジルオキシカルボニルオキシメチル) - 2 - アセチジノン (0.851 g) を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  20 ml にとかしそして  $\text{N}_2$  下で 0℃ に冷却する。塩化オキサリル (0.8 ml) を 5 分にわたつて滴加し次に DMF 1 滴を加える。混合物を 0℃ で 5 分撹拌し次に 25℃ で 15 分撹拌する。溶剤及び過剰の塩化オキサリル

(99)

(100)

## 工程 J

## 21 の製造



10 工程 J からの生成物を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  20 ml に溶解し次に  $\text{N}_2$  下で  $0^\circ$  に冷却する。チオフェノール (0.4 g) を加え次にピリジン 0.8 ml を滴加する。反応混合物を  $0^\circ$  で 5 分それから 25

15  $^\circ\text{C}$  で 15 分攪拌し次に  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  でうすめ、水で洗滌し、乾燥し次に蒸発する。残留物を溶離剤として 50 %  $\text{EtOAc}/\text{C}_6\text{H}_6$  を使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理する。

## 工程 K

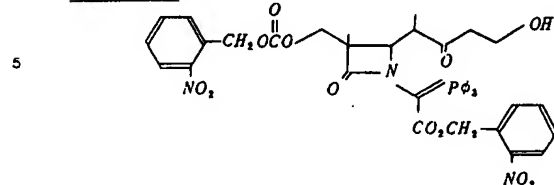
20

(101)

ー処理して生成物を得る。

## 工程 L

## 23 の製造



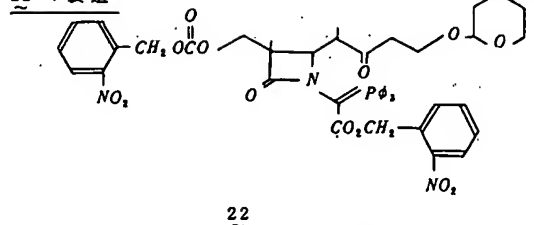
10 工程 K から得られた  $\text{THP}$  エーテル (0.42 g) を酢酸 4 ml 及び 10 % 硫酸 1 ml に溶解する。混合物を  $25^\circ\text{C}$  で 0.5 時間攪拌する。次に混合物を飽和  $\text{KHCO}_3$  20 ml を含有するビーカーに徐々に注加する。混合物を塩化メチレンで抽出する。有機相を分離し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥し次に真空蒸発する。残留物を  $\text{TLC}$  プレート上でクロマトグラフィー処理して所望のアルコールを得る。

15

20

(103)

## 22 の製造

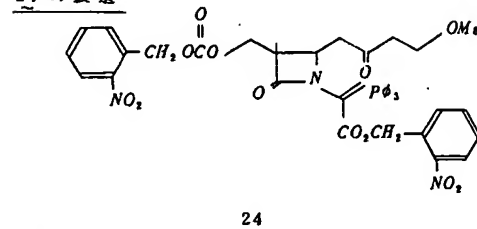


灰化第一銅 (0.380 g) を  $\text{N}_2$  下で乾燥フラスコ中の無水エーテル 10 ml に懸濁し次に  $0^\circ$  に冷却する。 $\text{THP}-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{MgBr}$  (3.0 ml, 1.3 モル) を滴加し次に混合物を  $0^\circ$  で 5 分攪拌する。混合物をそれから混合物を  $-50^\circ$  に冷却する。 $\text{THF}$  10 ml 中の化合物 21 (0.674 g) を 5 分にわたって滴下する。混合物を  $-50^\circ$  で 5 分攪拌し次に 20 分にわたり  $-20^\circ$  にしそして  $-20^\circ$  で 5 分攪拌する。飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液 5 ml を加えそして混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  でうすめる。室温で 5 分攪拌する。有機相を分離し、乾燥し次に蒸発する。残留物を溶離剤として  $\text{EtOAc}$  を使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー

(102)

## 工程 M

## 24 の製造

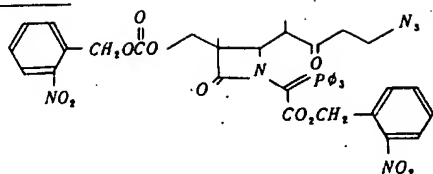


前記アルコール (90 mg) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  5 ml にとかしそして  $0^\circ$  でメタンスルフォニルクロライド 3.4 ml 及びトリエチルアミン 4.2 ml で処理し次に 0.5 時間攪拌する。混合物を塩化メチレンでうすめそして水で洗滌する。有機相を分離し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥し次に真空蒸発する。残留物を  $\text{TLC}$  上でクロマトグラフィー処理して所望の生成物を得る。

(104)

## 工程 N

## 25 の製造

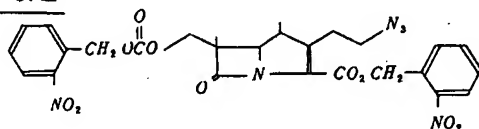


25

メシレートイリド (7.2g) を DMF 中においてリチウムアジドで 25℃ で一夜処理する。混合物を真空蒸発する。残留物を TLC (シリカゲル) 上でクロマトグラフィー処理して所望の生成物を得る。

## 工程 O

## 26 の製造

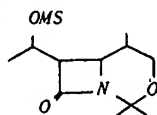


26

(105)

## 例 4

1-メチル-2-シクロプロピル-6-(1-アミノエチル)-1-カルバデチアベン-2-エム-3-カルボン酸の製造

工程 A  
28 の製造

28

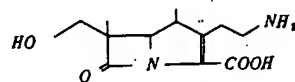
8-オキソ-2,2,5-トリメチル-7-(1-ヒドロキシエチル)-3-オキサ-1-アザビシクロ[4,2,0]オクタン (1.2g) を、攪拌しながら  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中において 0℃ で 1.1 等モル量のメタンスルフォニルクロライド及びトリエチルアミンで処理する。30 分後に、反応混合物を冷水及び pH 7 のフوسفエート緩衝液で洗滌し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥し次に真空蒸発する。残留物をカラムクロマトグラフィー処理 (シリカゲル、 $\text{EtOAc}$  / シクロヘキサン 1 : 1) して生成物を得る。

(107)

アジドイリド (6.1g) をキシレン 3 ml にとかし、 $\text{N}_2$  下で 140℃ で 1.5 時間加熱する。混合物を 25℃ に冷却する。キシレンを減圧下で除去する。残留物をシリカゲルプレート上でクロマトグラフィー処理して所望の生成物を得る。

## 工程 P

## 27 の製造



27

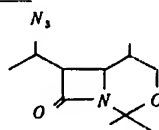
カルバベネムエステル (1.0g) をジオキサン 1 ml に溶解する。溶液に水 1 ml 及びエタノール 0.2 ml を加える。溶液を稀 HCl で pH 3.5 に調整する。10% Pd/C 1g を加える。混合物を 40 psi で 20 分水素添加する。

混合物を触媒から濾過し次に濾液をエーテル 3 × 5 ml で抽出する。水性相を分離しそして XAD-2 カラム上でクロマトグラフィー処理し、水で溶離して標記化合物 27 を得る。

(106)

## 工程 B

## 29 の製造



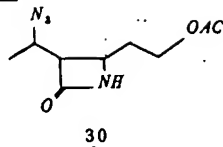
29

8-オキソ-2,2,5-トリメチル-(1-メタンスルフォニルオキシエチル)-3-オキサ-1-アザビシクロ[4,2,0]オクタン (2.81g) を HMPA 1.0 ml に懸濁し次に  $\text{NaN}_3$  (0.78g) で室温で攪拌しながら 23 時間処理する。HMPA を 70℃ で真空除去する。残留物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  にとかし、 $\text{H}_2\text{O}$  で洗滌し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥し次に真空蒸発する。残留物をカラムクロマトグラフィー処理 (シリカゲル、 $\text{EtOAc}$  / シクロヘキサン 1 : 2) して生成物を得る。

(108)

## 工程 C

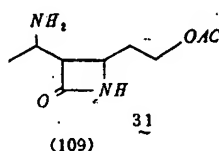
## 30 の製造



化合物 29 (1.31g) を  $HOAc/H_2O$  (4:1) 80 ml に溶解し、65℃で2.5時間加熱する。 $HOAc$  及び  $H_2O$  を真空除去する。ベンゼンを残留物に加え、次に微量の水を蒸発除去する。次に残留物を  $CH_2Cl_2$  5.0 ml に溶解し、0℃に冷却し、次にそれぞれ1.1モルのピリジン及び塩化アセチルで処理する。混合及び攪拌を単に20分づつけた後に氷浴を除去する。真空蒸発後に、残留物をカラムクロマトグラフィー処理（シリカゲル、 $EtOAc$ /シクロヘキサン 1:1）して生成物を得る。

## 工程 D

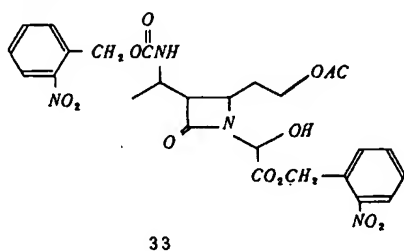
## 31 の製造



を更に30分づける。溶液を  $CH_2Cl_2$  でうすめ、 $H_2O$  で洗滌し、乾燥し次に真空蒸発する。残留物をカラムクロマトグラフィー処理（シリカゲル、シクロヘキサン/ $EtOAc$  1:1）して生成物を得る。

## 工程 F

## 33 の製造



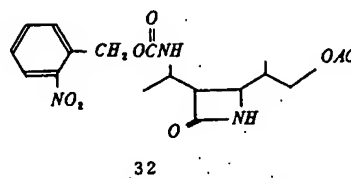
ジ-O-ニトロベンジルタータレートから製造したO-ニトロベンジルグリオキサレート (0.650g) を、ベンゼン 20 ml に溶解し次に  $CaH_2$  を含有するジエン-スターク水分離器を使用して1時間還流する。3-(1-O-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチル)-

(111)

トランス-3-(1-アジドエチル)-4-(1-メチル-2'-アセトキシエチル)-2-アゼチジノン (0.824g) を  $EtOAc$  に溶解し次に  $H_2$  の40ポンド下で1時間10%  $Pd/C$  0.824g で水素添加する。触媒を除去し次に溶液を真空蒸発して生成物を得る。

## 工程 E

## 32 の製造



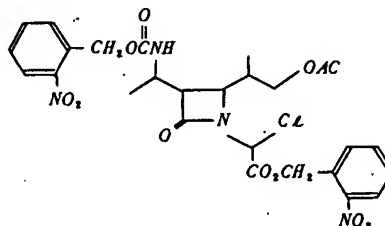
トランス及びシス-3-(1-アミノエチル)-4-(1-メチル-2'-アセトキシエチル)-2-アゼチジノン (0.6575g) を  $CH_2Cl_2$  10 ml に溶解し、0℃に冷却し次にそれぞれ1.1モルのピリジン及びO-ニトロベンジクロロメオールメートで処理する。反応混合物を0℃で20分攪拌し、氷浴を除去し次に攪拌

(110)

ル)-4-(1-メチル-2'-アセトキシエチル)-2-アゼチジノン (0.580g) を加えそして混合物を8時間還流し、冷却し、蒸発する。残留物をカラムクロマトグラフィー処理（シリカゲル、 $EtOAc$ /シクロヘキサン 1:1）して生成物を得る。

## 工程 G

## 34 の製造



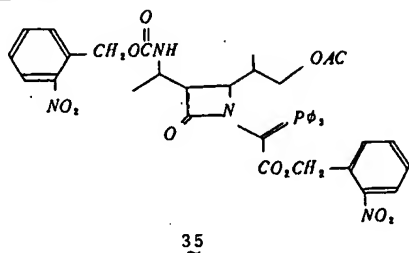
1-(O-ニトロベンジルオキシカルボニルヒドロキシメチル)-3-(1-O-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチル)-4-(1-メチル-2'-アセトキシエチル)-2-アゼチジノン (0.775g) をそれぞれ1.2

(112)

等モル量のピリジン及び  $\text{SOCl}_2$  で THF 中で  
 -20° で処理する。20分後に、冷却浴を除  
 去し次に攪拌を更に20分づける。反応混  
 合物をベンゼンでうすめ、 $\text{P}_2\text{O}_5$  過し次に蒸発し  
 てクロロ生成物を得る。このものを直接次の  
 反応に使用する。

#### 工程 H

##### 35 の製造



35

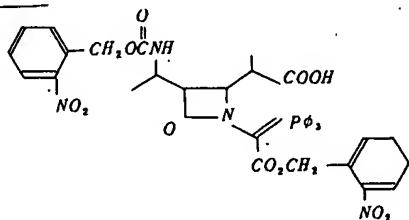
上記からの 1-(O-ニトロベンジルオキシカルボニルクロロメチル)-3-(1-O-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチル)-4-(1-メチル-2-アセトキシエチル)-2-アゼチジンを DMF 4.0 ml に

(113)

ルアミノエチル)-4-(1-メチル-2-アセトキシエチル)-2-アゼチジノン (0.70 g) を無水メタノール 10 ml に溶解し次に  $\text{N}_2$  下室温 (25°C) でナトリウムメトキシド (0.050 g) で処理する。溶液を室温で 1 $\frac{1}{2}$  時間処理する。 $\text{MeOH}$  を真空除去した後、残留物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に入れる。溶液を pH 7 のフォスフェート緩衝液で洗滌し、乾燥し次に蒸発する。残留物をカラムクロマトグラフィー処理 (シリカゲル、 $\text{EtOAc}$  / シクロヘキサン 2 : 1) して生成物を得る。

#### 工程 I

##### 37 の製造



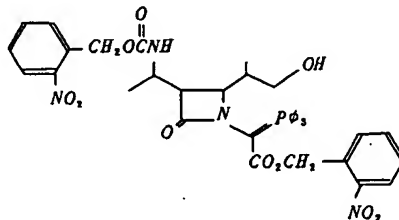
37

(115)

溶解し次に DMF 3.0 ml 中で 25°C で 1.0 時間トリフェニルフォスフィン (0.414 g) で処理する。DMF を真空下で除去し次に残留物を  $\text{CHCl}_3$  中に入れ、pH 7 のフォスフェート緩衝液で洗滌し、乾燥し次に蒸発する。残留物をカラムクロマトグラフィー処理 (シリカゲル、 $\text{EtOAc}$  / シクロヘキサン 1 : 1) して生成物を得る。

#### 工程 J

##### 36 の製造



36

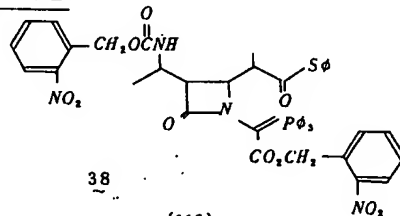
1-O-ニトロベンジルオキシカルボニルトリフェニルフォスホラニルメチル)-3-(1-O-ニトロベンジルオキシカルボニル

(114)

1-(O-ニトロベンジルオキシカルボニルトリフェニルフォスホラニルメチル)-3-(1-O-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチル)-4-(1-メチル-2'-ヒドロキシエチル)-2-アゼチジノン (0.16 g) をアセトン 5 ml に溶解しそして 0° に冷却する。ジヨンス試薬 (0.12 ml、4 N 溶液) を 3 分にわたり滴加し次に得られた溶液を 0° で、10 分攪拌する。イソプロパノール (0.05 ml) を加えそして混合物を単に 2 分攪拌する。反応混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  でうすめ次に  $\text{P}_2\text{O}_5$  過する。溶液を飽和  $\text{NaCl}$  水溶液で洗滌し、乾燥し次に蒸発して粗製酸を得る。これは、単に精製することなしに次の工程に使用する。

#### 工程 K

##### 38 の製造



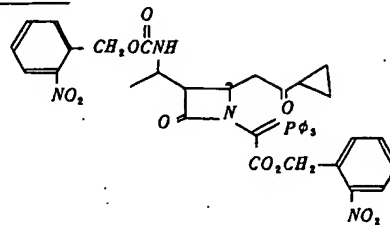
38

(116)

して50%  $EtOAc / C_6H_6$  を使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理して所望の生成物(0.108g)を得る。

#### 工程 L

##### 39 の製造



39

シクロプロピルマグネシウムブロマイド ( $Et_2O$  中 0.25 m, 2.6 ml) の溶液を  $N_2$  下  $0^\circ$  に冷却する。沃化第一銅 (61 mg) を加えそして混合物を  $0^\circ$  で 1/2 時間攪拌する。TBP 2 ml 中の 1 - (O - ニトロベンジルオキシカルボニルトリフェニルメチル) - 3 - (1 - O - ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチル) - 4 - (メチルフェニル

(118)

1 - (O - ニトロベンジルオキシカルボニルトリフェニルメチル) - 3 -

(1 - O - ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチル) - 4 - (メチルカルボキシメチル) - 2 - アゼチジノン (0.13g) を  $CH_2Cl_2$

5 ml に溶解しそして  $N_2$  下で  $0^\circ$  に冷却する。塩化オキサリル (0.04 ml) を 5 分にわたり滴加し

次に DMF 1 滴を加える。混合物を  $0^\circ$  で 5 分それから  $25^\circ$  で更に 15 分攪拌する。溶剤及び過剰の塩化オキサリルを減圧蒸発する。残留物は所望の酸クロライドである。1 - (O

ニトロベンジルオキシカルボニルトリフェニルメチル) - 3 - (1 - O - ニトロベン

ジルオキシカルボニルアミノエチル) - 4 - (メチルクロロカルボニルメチル) - 2 - アゼチジノンを

$CH_2Cl_2$  5 ml に溶解しそして  $N_2$  下で  $0^\circ$  に冷却する。チオフエノール (0.045 ml) を加えそれからピリジン

(0.090 ml) を滴加する。反応混合物を  $0^\circ$  で 5 分それから  $25^\circ$  で 15 分攪拌し、次に  $CH_2Cl_2$  でうすめ、水で

洗滌し、乾燥し次に蒸発する。残留物を、溶離剤と

(117)

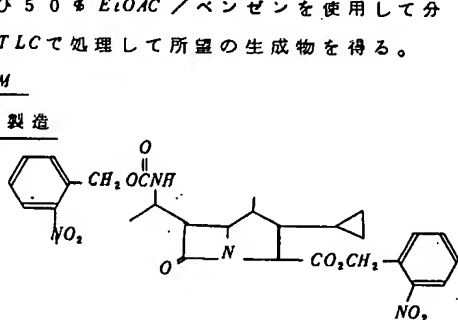
ルチオカルボニルメチル) - 2 - アゼチジノン (64 mg) を滴加する。混合物を  $0^\circ$  で 1 時間攪拌する。飽和  $NH_4Cl$  水溶液を加えそして

混合物を 10 分攪拌する。有機相を分離する。

水性相を  $CH_2Cl_2$  で 2 回抽出する。合した有機相を乾燥し次に蒸発する。残留物をシリカゲル及び 50%  $EtOAc$  / ベンゼンを使用して分離用 TLC で処理して所望の生成物を得る。

工程 M

40 の製造



40

1 - (O - ニトロベンジルオキシカルボニルトリフェニルメチル) - 3 - (1 - O - ニトロベン

ジルオキシカルボニルアミノエチル) - 4 - (メチルシクロ

プロピルカルボニルメチル) - 2 - アゼチジノ

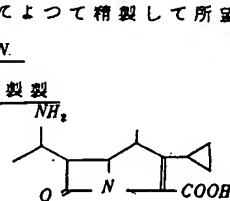
(119)

ン (42 mg) をキシレン 5 ml に溶解し、 $N_2$  下におきそして  $140^\circ$  で 1 時間加熱する。キシレンを減圧下で除去し次に残留物を分離用

TLC (シリカゲル G、50%  $EtOAc$  / ベンゼン) によつて精製して所望の生成物を得る。

工程 N

41 の製製



41

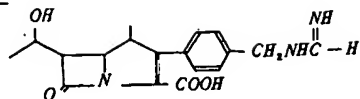
工程 M の生成物 (1 mg) を P - ジオキサン 2 ml、 $EtOH$  0.2 ml 及び  $H_2O$  2 ml に溶解する。混合物を 10%  $Pd/C$  (1 ml) の存在下において 1 気圧  $N_2$  下で  $25^\circ$  で 0.5 時間水素添加する。溶液を  $EtOAc$  10 ml で 3 回抽出し次に水溶液を凍結乾燥して 41 を得る。

(120)



例 5

## 42 の製造

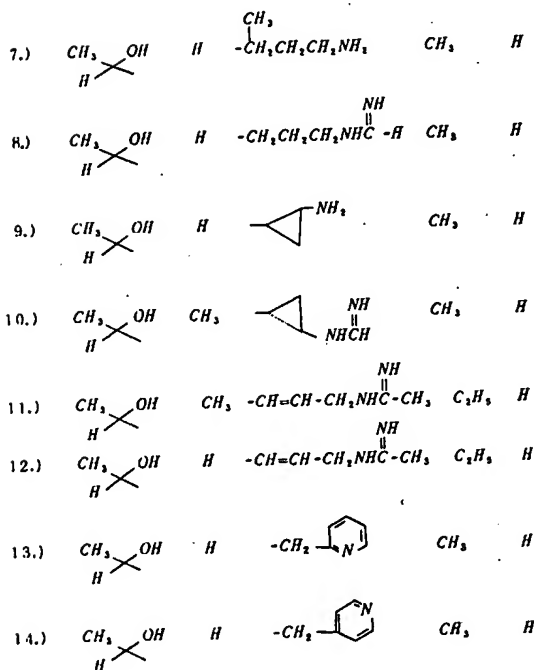


5 1 - メチル - 2 - ( p - アミノメチルフエ  
ニル ) - 6 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 1  
- カルバデチア - ペン - 2 - エム - 3 - カル  
ボン酸 ( 10 mg ) を 0.5 N フォスフエート緩  
10 衝液 10 ml 及びジオキサン 1.0 ml に溶解する。  
0℃で、この溶液を pH 8.5 ~ 9.0 に保持しそ  
してエチルフォルムイミドイル塩酸塩 ( 20 mg )  
で処理する。混合物を 10 分攪拌し次にエー  
テルで抽出する。水性相を分離しそして稀  
15 HCl で pH 7.0 に調整し次に水で溶離するダウ  
エックス - 50 × 8 ( Na<sup>+</sup> ) カラム上でクロ  
マトグラフィー処理する。

例 6

前述した例の方法によつて、次の 1, 2, 6 -  
20 置換 - 1 - カルバデチア - ペン - 2 - エム -

(121)



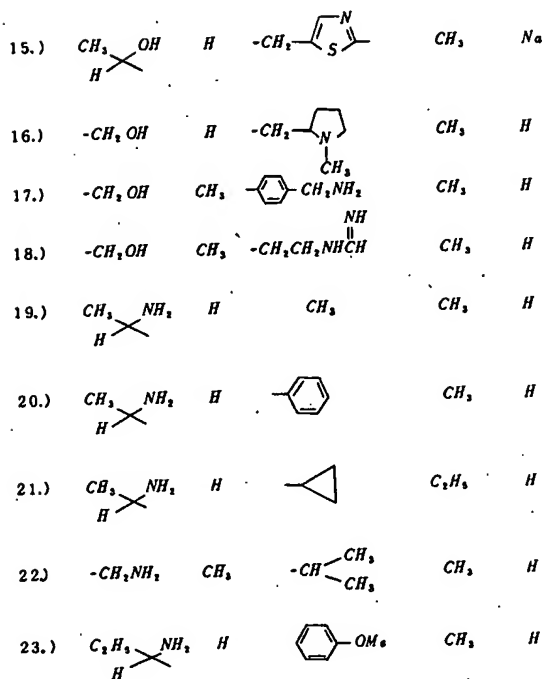
(123)

3 - カルボン酸 (I) が得られる。操作に関する  
備考は第 V 表の脚注に示す。

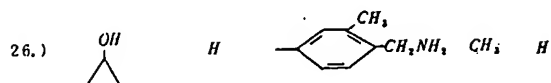
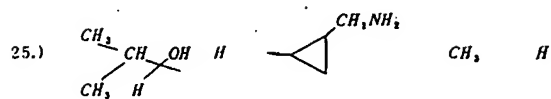
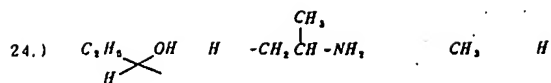
第 V 表

化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R
1.)		H		CH <sub>3</sub>	H
2.)		H		CH <sub>3</sub>	Na
3.)		H		CH <sub>3</sub>	H
4.)		H		CH <sub>3</sub>	H
5.)		H		CH <sub>3</sub>	H
6.)		H		CH <sub>3</sub>	H

(122)



(124)



10 真 V 表に対する脚注


(1) 例 5、エチルフォルムイミドイル塩酸塩の代りにエチルアセトイミドイル塩酸塩を使用する。


15 (2) 例 2、工程 A - R、工程 N における P - テトラヒドロピラニルオキシメチルフェニルマグネシウムブロマイド (THPPMgBr) の代りにフェニルマグネシウムブロマイドを使用する。

20 (3) 例 2、工程 A - R、工程 N における THPPMgBr の代りに P - テトラヒドロピラニ

(125)

使用する。例 5。

(9) 例 2、工程 A - R、工程 N における THPPMgBr の代りに THP-O  MgBr を使用する。

5 (10) 例 3、工程 A - P、工程 B におけるフォルムアルデヒドの代りにアセトアルデヒドを使用しそして工程 K における THP-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>MgBr の代りに THP-O  MgBr を使用する。例 5。

10 (11) 例 2、工程 A、2 - メチル - 2 - ブタナールの代りに 2 - エチル - 2 - ブテナールを使用する。例 3、工程 A - P、工程 A において 9 - オキソ - 2, 2, 5, 7 - テトラメチル - 3 - オキサ - 1 - アザビシクロ [4, 2, 0] - オクタンを使用し、工程 B におけるフォルムアルデヒドの代りにアセトアルデヒドを使用しそして工程 K における THP-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>MgBr の代りに THP-OCH<sub>2</sub>CH=CHMgBr を使用する。例 5、フォルムイミドイル塩酸塩の代りにアセトイミドイル塩酸塩を使

(127)


ルオキシフェニルマグネシウムブロマイドを使用する。

(4) 例 2、工程 A - R、工程 N における THPPMgBr の代りに m - テトラヒドロピラニルオキシメチルフェニルマグネシウムブロマイドを使用する。

(5) 例 5、エチルフォルムイミドイル塩酸塩の代りにメチルイソクロニウムクロライドを使用する。

(6) 例 2、工程 A - R、工程 N における THPPMgBr の代りにテトラヒドロピラニルオキシエチルマグネシウムブロマイドを使用する。

例 5、フォルムイミドイル塩酸塩の代りにアセトイミドイル塩酸塩を使用する。

(7) 例 2、工程 A - R、工程 N における THPPMgBr の代りに THP-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH-MgBr を  を


使用する。


(8) 例 2、工程 A - R、工程 N における THPPMgBr の代りに THP-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>MgBr を


(126)

用する。

(12) 例 2、工程 A - R、工程 A における 2 - メチル - 2 - ブテナールの代りに 2 - エチル - 2 - ブテナールを使用しそして工程 K における THPPMgBr の代りに THP-OCH<sub>2</sub>CH=CHMgBr を使用する。例 5、フォルムイミドイル塩酸塩の代りにアセトイミドイル塩酸塩を使用する。


(13) 例 2、工程 A - R、工程 N における THPPMgBr の代りに  CH<sub>2</sub>MgBr を使用する。

(14) 例 2、工程 A - R、工程 N における THPPMgBr の代りに  CH<sub>2</sub>MgBr を使用する。


(15) 例 2、工程 A - R、工程 N における THPPMgBr の代りに  CH<sub>2</sub>MgBr を使用する。

(16) 例 2、工程 A - R、工程 F におけるアセトアルデヒドの代りにフォルムアルデヒドを使用しそして工程 N における THPPMgBr の


(128)


代りに   $\text{CH}_2\text{MgBr}$  を使用する。

(17) 例 3、工程 A - P、工程 K における  $\text{THP}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{MgBr}$  の代りに



$\text{THPOCH}_2$    $\text{MgBr}$  を使用する。


(18) 例 5、例 2 から得られたものの代りに例 3 から得られた化合物を使用する。

(19) 例 4、工程 A - N、工程 L における   $\text{MgBr}$  の代りに  $\text{MeMgBr}$  を使用する。


(20) 例 4、工程 A - N、工程 L における   $\text{MgBr}$  の代りに  $\text{PhMgBr}$  を使用する。

(21) 例 2、工程 A、2 - メチル - 2 - ブテナルの代りに 2 - エチル - 2 - ブテナルを使用する。例 4、工程 A - N。

(22) 例 3、工程 A - B、例 4、工程 A - N、工程 L における   $\text{MgBr}$  の代りに  $\text{CH}_3$    $\text{CHMgBr}$  を使用する。


(23) 例 2、工程 Fa、アセトアルデヒドの代りにプロパナールを使用する。例 4、工程 A - N、工程 L における   $\text{MgBr}$  の代りに


(129)

特開 昭 55-69586(35)  
 $\text{MeO}$    $\text{MgBr}$  を使用する。

(24) 例 2、工程 A - R、工程 Fa におけるアセトアルデヒドの代りにプロパナールを使用しそして工程 N における  $\text{THPPPhMgBr}$  の代りに  $\text{THP}-\text{OCH}-\text{CH}_2\text{MgBr}$  を使用する。

$\text{CH}_3$

(25) 例 2、工程 A - R、工程 Fa におけるアセトアルデヒドの代りにイソブタナールを使用しそして工程 N における  $\text{THPPPhMgBr}$  の代りに  $\text{THP}-\text{OCH}_2$    $\text{MgBr}$  を使用する。

(26) 例 2、工程 A - R、 $\text{BrMg}$    $\text{CH}_2\text{OTHP}$  を使用する。

例 7

#### 医薬組成物の製造

1 つのこのような単位使用形態は、1 - メチル - 1 - カルバ - 2 - (p - アミノメチルフエニル) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - ペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 120 mg をラクトーズ 20 mg 及びステアリン酸マグネシウム 5 mg と混合しそして 145 mg の混合物

(130)

を 3 セラチンカプセルに入れることによつて製造される。同様に、より大なる量の活性成分及びより小なる量のラクトーズを使用することによつて、他の使用形態を 3 セラチンカプセルに入れることができる。145 mg より大なる量の成分を混合することが必要である場合は、圧搾錠剤及びピルのような他の製剤もまた製造することができる。以下の例は、医薬処方物の製造を説明する。

錠 剤	1 錠当たり
1 - メチル - 1 - カルバ - 2 - (p - アミノメチルフエニル) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - ペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸	125mg
玉蜀黍澱粉 (U. S. P.)	6mg
磷酸ジカルシウム	192mg
ラクトーズ (U. S. P.)	190mg
ステアリン酸マグネシウム	残り
活性成分を磷酸ジカルシウム、ラクトーズ及び約半量の玉蜀黍澱粉と混合する。次に混	

(131)

合物を 15 % 玉蜀黍澱粉ペースト (6 mg) で顆粒化し次に粗スクリーンする。それを 45 °C で乾燥し次に再び 16 スクリーンを通してスクリーンする。残りの玉蜀黍澱粉及びステアリン酸マグネシウムを加え次に混合物を圧搾してそれぞれが 800 mg の直径約 0.5 時の錠剤を得る。

#### 非経口的溶液

##### アンブル

1 - メチル - 1 - カルバ - 2 - (p - アミノメチルフエニル) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - ペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸	500mg
殺菌水	2ml

##### 眼用溶液

1 - メチル - 1 - カルバ - 2 - (p - アミノメチルフエニル) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - ペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸	100mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	5mg

(132)

殺菌水 1ml

耳性溶液

1 - メチル - 1 - カルバ - 2 - ( p - ア  
ミノメチルフエニル ) - 6 - ( 1' - ヒド  
5 ロキシエチル ) - ペン - 2 - エム - 3 -  
カルボン酸 100mg  
ベンズアルコニウムクロライド 0.1mg

殺菌水 1ml

局処軟膏

10 1 - メチル - 1 - カルバ - 2 - ( p - ア  
ミノメチルフエニル ) - 6 - ( 1' - ヒド  
ロキシエチル ) - ペン - 2 - エム - 3 -  
カルボン酸 100mg  
ポリエチレングリコール 4000 U. S. P. 400mg  
15 ポリエチレングリコール 400 U. S. P. 1.0g

前記処方における活性成分は、単独で、ま  
たは、他の生物学的に活性な成分例えばリン  
コマイシン、ペニシリン、ストレプトマイシ  
ン、ノボビオシン、ゲンタマイシン、ネオマ  
20 イシン、コリスチン及びカナマイシンのよう

(133)

特開 昭55-69586(30)

な他の抗菌剤またはプロベネシドのような他  
の治療剤と組合せて投与することができる。

出 願 人 : メルク エンド カムパニー  
インコーポレーテッド

代 理 人 : 岡 部 正 夫

安 井 幸 一

栗 林 實

(134)